

# **Reifung der adrenalen und gonadalen Regulation bei wachstumsretardiert geborenen Kindern**

## **Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der**

**Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Dörte Glaubitz**

**geboren am 02.04.1985 in Bergen/ Rügen**

## **Gutachter**

- 1. Prof. Dr. James F. Beck, Jena**
- 2. Prof. Dr. Ekkehard Schleußner, Jena**
- 3. Prof. Dr. Klaus Mohnike, Magdeburg**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 11.11.2013**

Für meine Mutter

Wenn man auf ein Ziel zugeht ist es äußerst wichtig  
auf den Weg zu achten. Denn der Weg  
lehrt uns am Besten ans Ziel zu gelangen,  
und er bereichert uns während wir ihn zurücklegen.

Paulo Coelho

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticales Hormon
AES	Androgen Excess Society
$\alpha$	Signifikanzniveau
B1-B5	Tannerstadien der Brustentwicklung 1-5
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
B1-B5	Tannerstadien des Brustwachstums 1-5
CA	Chronologisches Alter
CC	Korrelationskoeffizient
$\chi^2$	Chi- Quadrat
cm	Zentimeter
d. h.	das heißt
DHEA-S	Dehydroepiandrosteronsulfat
NIH	National Institute of Health
EEG	Elektroenzephalogramm
FGR	Fetale Growth Restriction
FSH	Follikel- stimulierendes Hormon
g	Gramm
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgröße
GH	Wachstumshormon
GJ	Geburtsjahr
GL	Geburtslänge
GM	Größe der Mutter
GNRH	Gonadotropin- Releasing Hormon
GV	Größe des Vaters
H <sub>0</sub>	Nullhypothese
HV	Hodenvolumen
ICP- Modell	Infancy Childhood Puberty Modell
IDIR	Institut der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie
IG	Ist- Größe
IGFBP-3	Insulin- like Growth- Factor- binding Protein 3
IGF-I	Insulin- like Growth- Factor
IU	International Units
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IVF	In- vitro- Fertilisation
J	Jahre
k. A.	keine Angaben
KA	Knochenalter
KEV	Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung
KG	Körpergröße
kg	Kilogramm
KKJ	Kinderklinik Jena
KL	Körperlänge
KW	Kleinwuchs
l	Liter

LH	Luteotropes Hormon
LHRH	Luteotropes Hormon- Releasing Hormon
LJ	Lebensjahr
m	männlich
ml	Milli- Liter
mmol	Milli- Mol
mU	Milli-Units
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	auswertbare Fälle
NB	Normbereich
NBZ	Nüchternblutzucker
NG	Normgrenze
nmol	Nano- Mol
NN	Nebenniere
NNR	Nebennierenrinde
OV	Ovarialvolumen
p- Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
P	Perzentile
P1-P5	Tannerstadien der Pubesbehaarung 1-5
PCOS	Polyzystisches Ovarial Syndrom
PGH	Placental Growth Hormon
PHV	Peak Height Velocity (maximaler pubertärer Wachstumsschub)
pmol	Piko- Mol
PP	Pubertas praecox
PPP	Pseudopubertas Praecox
QA	Quartilenabstand
SD	Standardabweichung
SDS	Standard Deviation Score
SG	Sollgröße
SGA	Small for Gestational Age
SHBG	Sexualhormon- Binding Globulin
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswochen
TH	Target Height
u.a.	unter anderem
UG	Untersuchungsgruppe
UJ	Untersuchungsjahr
UV	Uterusvolumen
μmol	Mykro- Mol
v.a.	vor allem
vgl.	vergleiche
w	weiblich
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
ZNS	Zentralnervensystem

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>9</b>
<b>2.</b>	<b>Einleitung und theoretische Grundlagen</b>	<b>11</b>
2.1.	Regulation von Wachstum und Reifung	13
2.1.1.	Kenngrößen des physiologischen Längenwachstums	13
2.1.2.	Einflussgrößen des Wachstums und deren Beurteilung	14
2.1.3.	Entwicklung der NNR	16
2.1.3.1.	Adrenarche und Funktion der adrenalen Hormone	16
2.1.3.2.	Prämatüre Adrenarche	17
2.1.4.	Physiologie der gonadalen Reifung	18
2.1.4.1.	Hypothalamo - hypophysäre Achse	18
2.1.4.2.	Reifung der Gonaden bzw. des inneren Genitale	19
2.2.	Physiologie der Pubertät	20
2.2.1.	Normaler Pubertätsverlauf	20
2.2.2.	Störungen der Pubertät	21
2.2.2.1.	Verfrühte Reifung	21
2.2.2.2.	Verzögerte bzw. ausbleibende pubertäre Entwicklung	22
2.3.	Wachstumsretardierung	22
2.3.1.	Definition und Einteilung des Kleinwuchses	23
2.3.1.1.	Hormonell bedingter Kleinwuchs	24
2.3.1.2.	Nicht endokrinologisch bedingter Kleinwuchs	24
2.3.1.2.1.	Postnatale Ursachen für Kleinwuchs	24
2.3.1.2.2.	Formen pränataler Wachstumsretardierung	24
2.3.2.	Das Small- for- Gestational- Age- Syndrom (SGA)	26

2.3.2.1.	Definition und begriffliche Einordnung	26
2.3.2.2.	Klinische Merkmale und Langzeitfolgen bei SGA- geborenen Kindern	28
2.4.	Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS)	32
2.4.1.	Begriffsklärung	32
2.4.2.	Klinische und biochemische Merkmale	33
2.4.3.	Metabolische Langzeitfolgen	34
<b>3.</b>	<b>Ziele der Arbeit/ Fragestellung</b>	<b>35</b>
<b>4.</b>	<b>Methodik</b>	<b>37</b>
4.1.	Patientenkollektiv	37
4.2.	Untersuchungsmaterial	37
4.3.	Untersuchungsmethoden, Definitionen und Formeln	40
4.4.	Datenverarbeitung und Statistik	43
<b>5.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>44</b>
5.1.	Primärdaten	44
5.2.	Anthropometrische Messungen	45
5.2.1.	Geburtsmaße	45
5.2.2.	Genetische Veranlagung – Zielgröße/ Target Height (TH)	47
5.2.3.	Aktuelle Körpermaße und Aufholwachstum	48
5.3.	Body Mass Index und metabolische Parameter	53
5.4.	Innere Reifung	54
5.5.	Pubertät	55
5.6.	Adrenarche	60
5.7.	Genitalreifung	65

5.8.	Korrelationen	67
<b>6.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>73</b>
6.1.	Charakteristika der Patientenklientel	73
6.2.	Körpermaße zur Geburt und genetisches Wachstumspotential bei Patienten mit Small- for- Gestational- Age- Syndrom (SGA)	74
6.2.1.	Geburtsmaße	74
6.2.2.	Frühgeburtlichkeit	75
6.2.3.	Zielgröße/ Target Height (TH)	76
6.3.	Aktuelle Untersuchung: Größenentwicklung und metabolischer Zustand bei ehemals SGA- geborenen Kindern	77
6.3.1.	Aktuelle Körperlänge und Aufholwachstum	77
6.3.2.	Aktuelles Körpergewicht und metabolische Parameter	81
6.4.	Zustand der inneren Reife und aktuelles Knochenalter bei ehemaligen SGA- Patienten	84
6.5.	Pubertätsentwicklung nach intrauteriner Wachstumsrestriktion	86
6.6.	Verlauf der Adrenarche nach ehemaliger SGA- Diagnose	90
6.7.	Gonadale Reifung bei SGA- geborenen Kindern	93
<b>7.</b>	<b>Schlussfolgerungen</b>	<b>96</b>
<b>8.</b>	<b>Literatur- und Quellenverzeichnis</b>	<b>99</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b>	<b>110</b>



## 1. Zusammenfassung

Der Begriff „fetale Programmierung“ beschreibt den Einfluss intrauteriner Prozesse auf die spätere Entwicklung und wurde erstmals 1974 von G. Dörner geprägt (Dörner 1974). Bahnbrechend auf diesem Gebiet waren die nachfolgenden Arbeiten von D.J. Barker, welcher das Konzept im Sinne seiner „Thrifty- phenotype- Hypothese“ weiterentwickelte, wonach intrauterine Missverhältnisse zu Anpassungsvorgängen im fetalen Organismus führen, welche eine Ursache für metabolische Folgeerkrankungen beim Erwachsenen sein können (Hales und Barker 1992). Grundlage hierfür bildeten seine epidemiologischen Studien, welche einen regionalen Zusammenhang zwischen niedrigem Geburtsgewicht und einem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im späteren Leben zeigten (Barker et al. 1989).

**Ziel dieser Arbeit** war die Untersuchung der Reifung gonadaler Regulationsprozesse bei Kindern und Jugendlichen nach ehemaliger Small- for- gestational- Age- Diagnose (SGA), mit besonderer Frage nach einer eventuell prämaturn auftretenden Adrenarche bzw. Pubertät, sowie die Beurteilung etwaiger metabolischer Konsequenzen. Im Rahmen der Langzeitfolgen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion war außerdem von Interesse, ob sich eventuelle Störungen der gonadalen Funktion bereits präpubertär zeigen und im Verlauf bei Mädchen z.B. zu einer erhöhten Prävalenz des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) führen können.

**Für die Studie** wurden 89 SGA- geborene Kinder zwischen 4-16 bzw. 4-18 Jahren anhand ihrer Geburtsmaße (Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge <10. Perzentile) aus der endokrinologischen Sprechstunde der Kinderklinik Jena ermittelt und nach Geschlecht und Alter in 11 Gruppen eingeteilt. Zur Beurteilung des aktuellen Entwicklungsstandes wurden eine körperliche Untersuchung (Längen- und Gewichtsmessung, Einteilung des Reifegrades nach Tannerstadien) sowie ggf. eine Messung der Hodengröße durchgeführt. Des Weiteren erfolgte eine Blutentnahme mit Bestimmung von hypophysären, gonadalen und adrenalen Hormonen und Parametern des Glucosestoffwechsels. Alle Patienten erhielten eine Röntgenaufnahme der linken Hand zur Beurteilung des aktuellen Knochenalters. Bei der weiblichen Untersuchungsgruppe wurde zusätzlich eine sonographische Messung des Uterus- und Ovarialvolumens durchgeführt. Die ermittelten Daten wurden mit Hilfe von SPSS statistisch ausgewertet und auf Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern geprüft.

**In unserer Klientel** überwogen die Patienten mit symmetrischer Retardierung ihrer Geburtsmaße (72 %). Im Gegensatz zu anderen SGA- Studien vollzog die Mehrheit unserer Kinder (68 %) kein Aufholwachstum, und zeigte zum Zeitpunkt unserer Messung weiterhin eine stark retardierte Körperlänge (KL: -2,4 SDS) im Sinne eines persistierenden Kleinwuchses. **Eine**

**prämatüre Reifung** mit verfrühter Adrenarche bzw. vorzeitigem Pubertätsbeginn konnte bei unseren Patienten in Einzelfällen beobachtet bzw. rückschließend vermutet werden. Die überwiegende Mehrheit erlebte eine zeitgerechte adrenale Reifung, welche sich jedoch, angesichts erhöhter Serumkonzentrationen von DHEA-S und Androstendion, als übersteigert darstellte. Die z.T. signifikanten Korrelationen zwischen DHEA-S- Erhöhung und der GL- Retardierung legen die intrauterine Ursache der adrenalen Fehlprogrammierung nahe. **Die, in früheren Studien** bei weiblichen SGA- Patienten, oftmals erhöhten Androgenkonzentrationen (Hyperandrogenismus) werden häufig im Zusammenhang mit einem PCO- Syndrom beobachtet. Ähnliche Tendenzen bestätigten sich auch bei unseren Patientinnen mit präpubertär erhöhten adrenalen Androgenen und pubertär vor allem überdurchschnittlichen Testosteronkonzentrationen. In Verbindung mit den gemessenen Konzentrationserhöhungen von LH bei den spätpubertären Mädchen kann dies auf eine bereits früh beginnende derartige Symptomatik hindeuten. Die klassische PCO- Symptomatik kann bei vorliegender Altersverteilung der untersuchten Gruppen noch nicht erwartet werden. **Jedoch konnte eine, im Zusammenhang mit** intrauteriner Wachstumsrestriktion oft gefundene, Störung der gonadalen Reifung auch bei unseren weiblichen Patienten, in Form von Ovarial- und Uterusvolumina im unteren Normbereich, nachgewiesen werden. Bei gleichzeitig überdurchschnittlichen FSH- Konzentrationen innerhalb der präpubertären Gruppen ist hierbei von einer bereits früh beginnenden relativen Resistenz der Ovarien gegenüber der hypophysären Stimulation auszugehen. **Eine Beeinträchtigung** metabolischer Regulationssysteme, als mögliche Folgeerkrankungen nach ehemaliger SGA- Diagnose, konnte in unserer Klientel nur in Ansätzen festgestellt werden. Lediglich in der ältesten Mädchengruppe waren erhöhte BMI- Werte erkennbar. Hinsichtlich einer Störung des Glucosestoffwechsels ergaben sich besonders beim Nüchterninsulin teils starke Abweichungen von der Norm als Ausdruck einer möglicherweise bereits beginnenden Insulinresistenz.

**Unsere Untersuchungen konnten** die Ergebnisse früherer Studien, im Hinblick auf eine intrauterine Fehlprogrammierung gonadaler sowie metabolischer Regulationssysteme, zum Teil bestätigen und auf die Gruppe der präpubertären Patienten erweitern. Die möglichen Anzeichen eines beginnenden PCO- Syndroms bei unseren Patientinnen bzw. einer etwaigen Neigung zu einer gestörten Fertilität bei beiden Geschlechtern sollten im Verlauf beobachtet werden. Die beschriebenen metabolischen Veränderungen können bereits im frühen Alter Ausdruck einer beginnenden Insulinresistenz mit später möglicher Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2, sein und sollten somit zu engmaschigen Kontrollen der Blutzuckerwerte veranlassen.

## 2. Einleitung und theoretische Grundlagen

Weltweit werden ca. 15 % aller Kinder zu klein geboren (Gluckman und Hanson 2006), d.h. sie liegen mit ihren Geburtsmaßen unterhalb der 3. Perzentile verglichen mit der altersentsprechenden Norm (Koletzko 2007). Dabei ist die Ätiologie eines intrauterinen Kleinwuchses individuell verschieden und kann u.a. genetische, endokrinologische, nutritive oder infektiöse Ursachen haben (Wollmann 1998).

Bei Kindern, die bei Geburt in die Kategorie Small- for- Gestational- Age (SGA) fallen, können während des gesamten Lebens Veränderungen und Probleme auftreten, welche sich auf eine Störung der fetalen Programmierung zurückführen lassen. Prinzipiell handelt es sich hierbei um eine Reaktion auf ein gestörtes intrauterines Milieu, wobei Beeinträchtigungen des fetalen Wachstums als äußerst sensibler Indikator gelten. Es kommt dabei intrauterin zur Aktivierung von Adaptationsprozessen, die zur Überlebenssicherung in utero dienen und deshalb primär positiv sind (Beinder 2008). Verbessern sich nach Geburt jedoch die Lebensbedingungen, können die in der Risikosituation entstandenen Adaptationsprozesse deletär wirken (Beinder 2008). Die Funktionsweise von Organen bzw. die Reaktion auf äußere Umstände kann dadurch dauerhaft beeinträchtigt werden. So verbindet man die Entwicklung von Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Hypertensiver Nephropathie und Niereninsuffizienz (Hughson et al. 2003), etc. mit Veränderungen im Rahmen der fetalen Programmierung (Beinder 2008).

Diese Erkenntnisse haben zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis von chronischen Erkrankungen mit bereits bekannter multifaktorieller Genese geführt, welche unter diesem Aspekt neu betrachtet und bewertet werden müssen.

Langzeitfolgen fetalen Kleinwuchses sind seit vielen Jahren von besonderem Interesse für die Wissenschaft, seitdem Barker einen Zusammenhang zwischen retardiertem Geburtsgewicht und kardiovaskulären Erkrankungen feststellte (Barker et al. 1989). Zu den möglichen Folgen fetaler Fehlprogrammierung gehören nicht nur ein persistierender Kleinwuchs bis ins Erwachsenenalter sondern auch zahlreiche metabolische Veränderungen wie frühkindliche Adipositas und gestörte Glucosetoleranz (Gluckman und Hanson 2006, Ibañez et al. 1998) sowie Störungen der hormonellen Entwicklung. Vor allem bei Mädchen ist eine intrauterine Wachstumsretardierung mit Beeinträchtigungen der gonadalen Reifung assoziiert. Im schlimmsten Fall kann es dabei während der pubertären Entwicklung zur Ausprägung eines Polyzystischen

Ovarialsyndroms und damit einhergehender Störung der Fertilität kommen (Franks 2002, Nader 2007). Entscheidend ist an dieser Stelle eine frühzeitige Erkennung entsprechender Tendenzen in der geschlechtlichen Reifung, um vorbeugend therapeutisch eingreifen zu können, z.B. mittels Metformingabe bei gestörter Glucosetoleranz im jugendlichen Alter, was ebenfalls in der Therapie eines PCO- Syndroms effektiv sein soll (Sheehan 2004).

Die vorliegende Arbeit bezieht sich schwerpunktmäßig auf die adrenale bzw. gonadale Reifung bei ehemals SGA- geborenen Kindern, wobei besonders die präpubertäre Phase beleuchtet wurde. Im Rahmen dessen ließ sich z.B. anhand von hormonalen Konzentrationsmessungen (DHEA-S, Androstendion, LH, FSH, etc.) eine zwar weitgehend zeitgerechte, jedoch deutlich übersteigerte Adrenarche als auch eine erhöhte Sekretionen von LH und FSH bereits im präpubertären Alter nachweisen.

Ähnliche Veränderungen im Stoffwechsel von SGA- Kindern wurden bereits von anderen Gruppen gefunden (Ibañez et al. 1998, Woelfle 2008) und gelten allgemein als Indikatoren für eine beginnende Störung der adrenalen bzw. gonadalen Entwicklung und können im weiteren Verlauf ein PCO- Syndrom oder andere Fertilitätsstörungen nach sich ziehen (Ibañez et al. 2002, Schleussner 2009).

Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich vielfältige Ansätze zur diagnostischen Früherkennung entsprechender Risikopatienten und daraus folgend prophylaktische Maßnahmen, um den möglichen Langzeitfolgen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion weitgehend vorzubeugen.

## **2.1. Regulation von Wachstum und Reifung**

### **2.1.1. Kenngrößen des physiologischen Längenwachstums**

Insgesamt ist im Verlauf des letzten Jahrhunderts in industrialisierten Ländern ein zunehmender Anstieg der durchschnittlichen Körperlänge zu verzeichnen, was sich größtenteils auf die verbesserten sozialen Standards, eine optimierte medizinische Versorgung und die ausreichende Ernährung zurückführen lässt (Gupta 1986, de Muinck Keizer-Schrama und Mul 2001). Man geht davon aus, dass dieser sogenannte säkuläre Trend pro Dekade während der Kindheit ca. 1-2 cm und während der Pubertät etwa 2-3 cm ausmacht (Dellemare - van de Waal 1993) und am Ehesten auf vermehrten Längenzuwachs im Kindesalter, v.a. bei der Beinlänge, zurückzuführen ist (de Muinck Keizer-Schrama und Mul 2001). Demnach werden Kinder derzeit noch tendenziell größer als ihre Eltern, wobei jedoch absehbar ist, dass sich diese Entwicklung in den nächsten Generationen nicht mehr fortsetzen wird bzw. sich in manchen Ländern bereits verlangsamt hat (de Muinck Keizer-Schrama und Mul 2001).

Das intrauterine Wachstum umfasst ein komplexes Zusammenspiel von mütterlichen, fetalen und plazentaren Faktoren und ist in seiner Gänze noch längst nicht abschließend geklärt. Die Körpermaße zur Geburt hängen vor allem von der Schwangerschaftsdauer und dem Zustand der Plazenta ab, wobei Knaben im Durchschnitt zwar schwerer, aber meist schlanker sind als ihre weiblichen Altersgenossen (Bryan und Hindmarsh 2006). Der Wechsel von der fetalen bzw. neonatalen zur kleinkindlichen Wachstumsphase erfolgt etwa um das 1. Lebensjahr herum, was bedeutet, dass während der ersten 12 Lebensmonate die Größen- und Gewichtszunahme noch ähnlich reguliert ist wie intrauterin (Akcaokus et al. 2006). Demnach sind während dieser Zeit auch Perzentilenwechsel noch typisch, wohingegen das Wachstum ab dem 1. LJ relativ parallel zu einer Perzentile verläuft (Bryan und Hindmarsh 2006).

Der postnatale Wachstumsprozess lässt sich, auf der Grundlage des „ICP- Modells“ (Karlberg et al. 1987) in 3 Untereinheiten gliedern, deren optimale Ausprägung ebenfalls von verschiedenen Einflussgrößen abhängt, wie u.a. der Ernährung während der Neugeborenenperiode bzw. der geregelten Hormonsekretion und – interaktion von der Kleinkindphase bis zur Pubertät (Gupta 1986, Wollmann und Ranke 2002).

Nach dem ersten intrauterinen Wachstumsspur zu Beginn der Schwangerschaft nimmt ab dem 5. fetalen Lebensmonat die durchschnittliche Wachstumsgeschwindigkeit stetig ab. Vom 4. Lebensjahr (LJ) an verhält sie sich dann bei beiden Geschlechtern relativ konstant (Gupta 1986), was dazu führt, dass Jungen und Mädchen am Anfang der Pubertät bereits etwa 80 % ihrer Endgröße erreicht haben (Ranke 1997) und zunächst fast gleich groß sind. Die

Wachstumsgeschwindigkeit während der präpubertären Phase spielt bei beiden Geschlechtern eine maßgebliche Rolle in Bezug auf die Variabilität der Endgröße im Erwachsenenalter (Gasser et al. 2001).

Während der Pubertät kommt es dann zu einer raschen Zunahme der Körpermaße. Das Durchschnittsalter der maximalen Wachstumsgeschwindigkeit ist stark abhängig von äußeren Einflüssen, wie Umwelt- und Lebensbedingungen (Gupta 1986). Dabei findet der Hauptwachstumsschub bei Mädchen normalerweise zwischen dem 11.-12. Lebensjahr statt (Wollmann und Ranke 2002) und geht bei 40 % von ihnen bereits mit einem Bruststadium B2 (nach Tanner) einher (Tanner 1962). Nach der Menarche wächst ein Mädchen noch durchschnittlich 7,3 cm und mit 16 Jahren ist das Wachstum nahezu abgeschlossen ( $\pm 4$  cm) (Gupta 1986).

Die bei den Jungen erst später - zwischen dem 13.-14. Lebensjahr - einsetzende max. Wachstumsgeschwindigkeit (Wollmann und Ranke 2002), geht oftmals bereits mit einem Genitalstadium G4 (nach Tanner) einher (Gupta 1986). Insgesamt ist bei Knaben der Beitrag der pubertären Längenzunahme zur prospektiven Endgröße geringer ist als bei den Mädchen (Sheehy et al. 2000). Im Alter von etwa 18 Jahren ist bei den meisten Knaben das Ende der Wachstumsperiode erreicht.

Der pubertäre Wachstumsschub kann mitunter zu einem Wechsel der Längenperzentilen führen, was man vor allem bei zu frühem bzw. spätem Pubertätsbeginn findet, wenn eine entsprechend erhöhte bzw. verminderte Schubintensität bzw. -dauer zum Verlassen der präpubertären Ausgangsperzentile führt (Vizmanos et al. 2001). Es ist jedoch insgesamt davon auszugehen, dass der pubertäre Wachstumsschub, gegenüber der präpubertären Phase, relativ gering mit der späteren Endgröße assoziiert ist (Gasser et al. 2001) und lediglich bei den Mädchen einen signifikanten Beitrag zur endgültigen KL leisten kann (Sheehy et al. 2000).

### **2.1.2. Einflussgrößen des Wachstums und deren Beurteilung**

Das Wachstum ist prinzipiell ein Produkt aus dem Zusammenwirken von Anlage und Umwelt (Gupta 1986).

Besonders das intrauterine Wachstum ist, neben den genetischen Voraussetzungen, in hohem Maße (60 %) von verschiedenen Faktoren der intrauterinen Umgebung abhängig (Setia und Sridhar 2009, Wollmann und Ranke 2002, Gicquel und Le Bouc 2006). Zum Beispiel können Infektionen oder Versorgungsdefizite während der Schwangerschaft die spätere Entwicklung

des Kindes irreversibel prägen (Wollmann und Ranke 2002), was hauptsächlich vom Zustand der Plazenta abhängt (Evain-Brion 1994) und eng mit mütterlichen Blutglucosekonzentrationen bzw. systolischen Blutdruckwerten assoziiert ist (Dunger et al. 2006). Auf (epi-)genetischer Ebene haben ebenfalls die mütterlichen Erbanlagen den entscheidenden, meist beschränkenden Einfluss auf die Geburtsgröße des Kindes, während die väterlichen Gene, nach aktuellem Wissenstand, v.a. wachstumsfördernd auf die Plazentafunktion wirken (Bryan und Hindmarsh 2006). Als sensibler Indikator für das intrauterine Wachstum zum Zeitpunkt der Geburt gilt v.a. der Ponderal Index (PI) bzw. das Geburtsgewicht (Corvalan et al. 2007), welches zu 30-70 % genetisch bedingt sein soll (Dunger et al. 2006).

Die prospektive Endgröße des Erwachsenen setzt sich zusammen aus der genetischen Zielgröße abzüglich aller einwirkenden Störgrößen, welche während der Entwicklung auftreten und das Wachstum beeinflussen können (Sheehy et al. 2000). Dabei überwiegt der genetische Einfluss (Sheehy et al. 2000), der durch die sogenannte Zielgröße/ Target Height (TH) beschrieben wird. Diese errechnet sich aus der durchschnittlichen Elterngröße, in deren Spannweite die endgültige Körperlänge des Kindes liegen sollte (Gupta 1986, Wales et al. 1996) und repräsentiert die individuelle Größe des Einzelnen, welche unter optimalen Bedingungen erreicht werden kann (Sheehy et al. 2000).

Um aktuelle Körperlänge und Wachstumsdynamik richtig zu interpretieren, bedarf es geeigneter Referenzwerte der Normalpopulation. Zur besseren Vergleichbarkeit des Längenwachstums eines Kindes nutzt man standardisierte Perzentilenkurven, nach denen ein „normal“ entwickeltes Kind in seiner Größenentwicklung idealerweise der 50. Perzentile folgen sollte (Gupta 1986). Alle Messwerte, die außerhalb der 3. bzw. 97. Perzentile liegen, werden als „auffällige“ Entwicklung eingestuft und sind kontrollbedürftig (Gupta 1986, Wollmann und Ranke 2002). Besonderes Augenmerk sollte auf das Verlassen einer individuellen Perzentile - den sogenannten Perzentilensprung - gelegt werden, da diese Abweichung ggf. Hinweis auf ein pathologisches Geschehen sein kann (Gupta 1986, Wollmann und Ranke 2002). Dieser Grundsatz gilt jedoch erst nach dem Erreichen des 2. Lebensjahres, da vorher ein Wechsel der Perzentile, im Rahmen der Anpassung an eventuell veränderte Verhältnisse nach der Geburt, durchaus physiologisch ist (Gupta 1986).

Weicht die aktuelle Größe maßgeblich von der altersgerechten Durchschnittsgröße ab, ist weiterhin zu berücksichtigen, ob die Reifung des Kindes eventuell beschleunigt oder verzögert verläuft (Gupta 1986). Dabei ist das chronologische Alter prinzipiell kein gutes



Maß für den tatsächlichen Reifezustand, da die Spannbreite für Reifungsgeschwindigkeiten extrem hoch ist (Gupta 1986). Der beste Parameter zur Einschätzung des aktuellen Reifegrades ist grundsätzlich das Knochenalter als Ausdruck der Skelettreife, welche während der gesamten Wachstumsperiode gleichmäßig verfolgt werden kann und im Normalfall dem chronologischen Alter entsprechen sollte (Gupta 1986, Wales et al. 1996, Hauffa 1997). Ab einer KA- Abweichung von mehr als -0,5 Jahren, verglichen mit dem chronologischen Alter, gilt das KA als retardiert. Anhand der KA- Retardierung lassen sich Aussagen hinsichtlich des verbleibenden Wachstumspotentials machen (Stutte et al. 2009). Darüber hinaus besteht eine relativ enge Verbindung zwischen dem Knochenalter und dem Zeitpunkt der Adrenarche (Stutte et al. 2009), dem Menarchealter sowie dem Pubertätsbeginn (Gupta 1986).

Zu den allgemein wachstumsfördernden Faktoren gehören unter anderem eine ausreichende Zufuhr von Nährstoffen, Mineralien und Vitaminen, eine größtmögliche psychische und soziale Unversehrtheit sowie das Fehlen von chronischen Erkrankungen, damit das jeweilige Potenzial eines Kindes voll ausgeschöpft werden kann (Stolecke 1997, Wales et al. 1996).

Des Weiteren sind verschiedene Hormone an dem komplexen Prozess der Wachstumsregulation beteiligt, wie z.B. das Wachstumshormon (GH) und die insulin-abhängigen Wachstumsfaktoren (IGF). Auch für Insulin selbst, die Schilddrüsenhormone, Sexualsteroiden und nicht zuletzt das Cortisol wurden wachstumsfördernde Wirkungen nachgewiesen.

### **2.1.3. Entwicklung der Nebennierenrinde**

#### **2.1.3.1. Adrenarche und Funktion der adrenalen Hormone**

Die Nebennierenrinde (NNR) stellt den Hauptbildungsort für Cortisol, Aldosteron sowie verschiedene adrenale Androgene dar (Stolecke 1997). Aus Cholesterol gehen, über einige Zwischenschritte, die Androgene Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) und Androstendion hervor (Stolecke 1997, Stauber und Weigerstahl 2005). Bereits pränatal beginnt die Synthese von DHEA/-S bzw. Androstendion, und geringer Mengen an Östron (Gupta 1986, Auchus und Rainey 2004), wobei bei gesunden Kindern relevante Konzentrationen erst im späten Kindesalter erreicht werden (Maliqueo et al. 2009).

Die direkt präpubertäre Ausreifung der NNR nennt man Adrenarche (Maliqueo et al. 2009, Nader 2007, Auchus und Rainey 2004). Dabei kommt es zwischen dem 6.-9. Lebensjahr unter anderem zu einem basalen Anstieg der Plasmakonzentrationen adrenaler Androgene



(DHEA/-S, Androstendion) (Stolecke 1997, Maliqueo et al. 2009, Nader 2007, Ducharme und Collu 1982). Im Verlauf der zweiten Lebensdekade steigen die DHEA-S- Konzentrationen stetig, bei Jungen im Vergleich mehr als bei ihren weiblichen Altersgenossen (Auchus und Rainey 2004). Genaue Erkenntnisse über Auslöser und Funktion der Adrenarche stehen noch aus (Nader 2007). IGF-1 wird u.a. als möglicher auslösender Faktor für die Adrenarche diskutiert (Nader 2007). Die physiologische Wirkung der adrenalen Androgene DHEA-S und Androstendion liegt hauptsächlich in der Ausbildung von Pubes- und Axillarbehaarung und in ihrem Beitrag zur peripheren Östrogen- bzw. Androgensynthese im Erwachsenenalter (Stolecke 1997, Nader 2007, Ducharme und Collu 1982, Auchus und Rainey 2004). Etwa 5-10 % des Androstendions werden zu Testosteron umgewandelt und im kindlichen sowie im weiblichen Organismus entstehen sogar 75 % des zirkulierenden Testosterons durch periphere Transformation aus adrenalen Androgenen (Stolecke 1997). Zusätzlich wird diskutiert, dass die adrenalen Androgenspiegel, über verschiedene Feedback- Mechanismen, einen Beitrag zur gonadalen und pubertären Reifung leisten (Maliqueo et al. 2009, Ibañez et al. 2000, Ducharme und Collu 1982). Auch eine Akzeleration der inneren Reifung sowie ein leichter präpubertärer Wachstumsschub wird von einigen Autoren im Zuge der Adrenarche beschrieben (Largo 1993, Auchus und Rainey 2004, Stutte et al. 2009).

#### 2.1.3.2. Prämatüre Adrenarche

Eine prämatüre Pubarche liegt vor, wenn es vor dem achten Lebensjahr bei Mädchen bzw. dem neunten bei Jungen zur vorzeitigen Pubesentwicklung kommt, d.h. Schambehaarung ohne jegliche andere Anzeichen von Geschlechtsreife (Stolecke 1997, Ibañez et al. 1998, Feldman Witchel 2006, Auchus und Rainey 2004). Dieses Phänomen tritt häufiger bei weiblichen Patienten auf und ist meist Ausdruck einer verfrühten Reifung der Nebenniere, der sogenannten prämatürten Adrenarche (Ibañez et al. 1998, Wales et al. 1996, Remer et al. 2010). In den meisten Fällen handelt es sich hierbei um eine Normvariante mit gesteigerten Blutspiegeln von DHEA-S und Androstendion (Stolecke 1997, Feldman Witchel 2006, Wales et al. 1996). Ursache können jedoch auch verschiedene hormonaktive Neoplasien (Stolecke 1997, Wales et al. 1996) bzw. Defekte in der Steroidogenese oder eine gesteigerte Rezeptorsensitivität der Zielgewebe sein (Ibañez et al. 1998). Die Unterscheidung zwischen prämatürer Adrenarche und einem frühen Stadium der prämatürten Pubertät ist oftmals schwierig (Leung und Robson 2008) und wird anhand fehlender weiterer Geschlechtsmerkmale, wie Brust- oder Hodenwachstum getroffen (Auchus und Rainey 2004).

Verschiedene Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Retardierung der Geburtsmaße und einer prämaturen bzw. übersteigerten NN- Reifung nachweisen (Auchus und Rainey 2004).

Eine Begleiterscheinung der prämaturen Adrenarche stellt häufig das akzelerierte Knochenalter dar, wobei einige Autoren keine Auswirkung auf den Pubertätsbeginn und die prognostische Endgröße feststellen konnten (Stolecke 1997, Feldman Witchel 2006, Wales et al. 1996). Andere Studien wiederum sehen einen deutlichen Zusammenhang zwischen prämaturer Adrenarche und vorzeitiger Gonadarche, v.a. bei Mädchen (Nader 2007). Auch eine verfrühte Menarche als Folge daraus wird von einigen Autoren beschrieben (Remer et al. 2010).

Im Zusammenhang mit sehr ausgeprägten Verläufen sind verschiedene Langzeitfolgen möglich, wie z.B. Hyperinsulinämie, Dyslipidämie und weitere mit dem Metabolischen Syndrom assoziierte Erkrankungen oder das Auftreten eines so genannten Polyzystischen Ovarialsyndroms bzw. einer ovariellen Hyperandrogenämie (Ibañez et al. 1998, Feldman Witchel 2006, Leung und Robson 2008, Auchus und Rainey 2004).

## **2.1.4. Physiologie der gonadalen Reifung**

### **2.1.4.1. Hypothalamo - hypophysäre Achse**

Bereits vor der Geburt ist das Gonadotropin- Gonaden- System aktiv und reguliert die intrauterine Entwicklung der Gonaden sowie den Hormonhaushalt der Sexualsteroiden (Nader 2007). Im Kleinkindalter sinken die Gonadotropinkonzentrationen auf ein juvenil niedriges Niveau und prägen erst während der Pubertät ihr charakteristisches pulsatile Sekretionsmuster aus (Stolecke 1997, Nader 2007, Shalet 2009).

Bei Mädchen beginnt sich im Alter von ca. 6-9 Jahren die hypothalamische Aktivität wieder zu verändern und es kommt zu erhöhten Amplituden bei der GnRH- und FSH- Sekretion (Stolecke 1997). Etwas verzögert steigt auch die LH- Synthese und fördert u.a. die Synthese von Östradiol, dessen Konzentration kontinuierlich zunimmt (Stolecke 1997, Traggiai und Stanhope 2003). Während der Pubertät prägt sich langsam der Tag- Nacht- Rhythmus der FSH- und LH- Sekretion aus (Stolecke 1997, Nader 2007), wodurch das Follikelwachstum maßgeblich gefördert wird (Stolecke 1997, Stauber und Weigerstahl 2005, Traggiai und Stanhope 2003).

Präpubertär überwiegt bei den Jungen die FSH- Aktivität, wohingegen ab dem Alter von 10-11 Jahren v.a. LH die Leydigzellen des Hodens zur Testosteronproduktion stimuliert (Stolecke 1997, Ducharme und Collu 1982). Für eine adäquate Spermienbildung ist eine ausreichend hohe Testosteronkonzentration nötig, die durch den Einfluss von FSH auf die LH- Rezeptordichte an den Leydigzellen mitbestimmt wird (Stolecke 1997, Shalet 2009, Traggiai und Stanhope 2003).

#### 2.1.4.2. Reifung der Gonaden bzw. des inneren Genitale

Im Kleinkindalter sind die Ovarien häufig asymmetrisch lobuliert (Ivarsson et al. 1983) und z.T. polyzystisch, doch dieser Zustand bildet sich meist spontan zurück (Stolecke 1997, Traggiai und Stanhope 2003). Die weiblichen Gonaden wachsen von Geburt bis zum späten Kindesalter kontinuierlich auf niedrigem Niveau, doch erst mit dem Beginn der Pubertät - parallel zu den steigenden Sexualhormonspiegeln – erfolgt eine signifikante Größenzunahme (Stolecke 1997, Ivarsson et al. 1983). Mit dem Eintritt der Menarche entspricht das durchschnittliche gonadale Volumen bereits dem von erwachsenen Frauen (Ivarsson et al. 1983).

Das Uterusvolumen verliert, durch den postnatalen Abfall der mütterlichen Hormone im Blut des Neugeborenen, zunächst an Größe und bleibt bis zum Alter von ca. 7 Jahren weitgehend unverändert (Haber und Mayer 1994, Ivarsson et al. 1983). Bereits etwa 2 Jahre vor den Ovarien, nimmt die Uterusgröße dann rapide zu (Haber und Mayer 1994), während noch keine sekundären Geschlechtsmerkmale erkennbar sind (Haber und Mayer 1994, Salardi et al. 1985).

Nach dem direkt postnatalen Abfall der Östrogenkonzentration verbleibt der Hormonspiegel bis zur Pubertät unverändert niedrig und scheint nur eine geringe Rolle für den Pubertätsbeginn zu spielen (Bidlemaier et al. 1973). Erst mit einem Bruststadium B4 (nach Tanner) steigt die Östradiolkonzentration der Mädchen über jene erwachsener Männer hinaus an, wobei die Hormonspiegel stets großen zyklusabhängigen Schwankungen unterliegen (Bidlemaier et al. 1973).

Obwohl die männlichen Leydigzellen bei Geburt bereits vollständig angelegt und funktionstüchtig sind, verbleiben sie, nach einer ersten postnatalen Aktivitätsphase, bis zur Pubertät in einem relativen Ruhestadium (Stolecke 1997, Shalet 2009). Während des ersten postnatalen Jahres wächst das Testisvolumen bis auf das sechsfache der fetalen Größe an und

verbleibt dann relativ unverändert bis zum 12. LJ (Rundle und Sylvester 1962, Shalet 2009). Das Erreichen der 3 ml- Grenze wird beim männlichen Jugendlichen allgemein als Pubertätsbeginn definiert (Wales et al. 1996, Ducharme und Collu 1982). Nach dem 16. LJ ist generell kaum noch mit einer weiteren Volumenzunahme zu rechnen (Rundle und Sylvester 1962), womit die Größe der ausgewachsenen Hoden bei Werten zwischen 20-25 ml liegt (Stolecke 1997).

Als das wichtigste Androgen ist Testosteron für die Ausbildung aller männlichen Geschlechtsmerkmale verantwortlich und hat allgemein eine starke anabole Wirkung z.B. auf Knochen- und Muskelgewebe (Stolecke 1997, Traggiai und Stanhope 2003).

## **2.2. Physiologie der Pubertät**

### **2.2.1. Normaler Pubertätsverlauf**

Insgesamt hat sich das Alter für den Pubertätseintritt während der letzten 100 Jahre kontinuierlich nach vorn verlagert (Stolecke 1997, Aksglaede et al. 2009). Der Beginn der Pubertät ist, neben allgemeinen Faktoren wie z.B. Krankheit, Stress oder Mangelernährung, abhängig vom Grad der inneren Reife (Stolecke 1997, Aksglaede et al. 2009) bzw. einem minimalen Body Mass Index, um bestimmte Regulationsprozesse in Gang zu setzen (Ducharme und Collu 1982, Traggiai und Stanhope 2003). Bei Mädchen liegt dieser Zeitpunkt meist um das 10.-11. Lebensjahr und bei Knaben um das Alter von 12-13 Jahren (Stolecke 1997). Abweichende Entwicklungen mit früh- bzw. spätnormalen Verläufen (zwischen 9.-14. LJ bei Mädchen bzw. 10,5.-15. LJ bei Jungen) sind jedoch durchaus noch als physiologische Normvarianten zu werten (Ducharme und Collu 1982).

Als Teil der zentralen Reifungsprozesse steigt im Vorfeld der Pubertät die Sensitivität der hypophysären Neurone gegenüber Gonadotropin- Releasing- Hormon (GnRH) deutlich an (Stolecke 1997, Nader 2007, Wales et al. 1996), während der erhöhte Schwellenwert für das negative Feedback aus der Peripherie zusätzlich die GnRH- Sekretion steigert (Ducharme und Collu 1982). Dadurch beginnt im mittleren Kindesalter die, für Erwachsene typische, pulsatile Ausschüttung der Gonadotropine (FSH, LH), was wiederum die Gonaden zur Synthese von Sexualhormonen anregt (Stolecke 1997, Nader 2007, Wales et al. 1996, Traggiai und Stanhope 2003). Dieser Prozess wird von einigen Forschungsgruppen mit dem adrenalen Androgenanstieg in Verbindung gebracht (Nader 2007, Ducharme und Collu 1982).

Die pubertäre Phase ist, mit einer Spannweite von 1,5 - 6 Jahren, nach durchschnittlich vier Jahren beendet (Stolecke 1997, Traggiai und Stanhope 2003).

Der Verlauf der Pubertät kann anhand verschiedener Aspekte beurteilt werden. Hinsichtlich der äußeren Pubertätsmerkmale gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede.

Bei Jungen beurteilt man das Hodenvolumen, die Pubesbehaarung sowie das genitale Wachstum und unterteilt hier in fünf Stadien nach Tanner (Stolecke 1997, Marshall und Tanner 1969). Zwischen dem 12.-14. LJ lassen sich steigende Plasmaspiegel von Testosteron nachweisen, welche für die Reifung der äußeren Geschlechtsmerkmale verantwortlich sind (Ducharme und Collu 1982). Diese beginnt meist mit dem Hodenwachstum ( $> 3$  ml) und wird ca. ein Jahr danach vom Peniswachstum gefolgt (Stolecke 1997). Die Pubesbehaarung kann 1-2 Jahre vor der Hodenvergrößerung als Ausdruck der adrenalen Reifung beginnen (Wales et al. 1996). Als spätes Pubertätskriterium gilt der testosteronvermittelte Stimmbruch, welcher von verstärktem Bartwuchs begleitet wird (Stolecke 1997, Wales et al. 1996).

Bei den Mädchen ist der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns definiert durch den Beginn der Brustdrüsen- und Schamhaarentwicklung (Stolecke 1997, Wales et al. 1996, Ducharme und Collu 1982), welche sich anhand von fünf nach Tanner unterteilten Stadien beurteilen lassen (Marshall und Tanner 1969). Die Pubesbehaarung beginnt meist vor der Brustentwicklung, um das 8. LJ (Nader 2007), und ist im Wesentlichen auf die adrenale Androgenproduktion (Adrenarche) zurück zu führen (Stolecke 1997, Wales et al. 1996, Remer et al. 2010). Zwischen dem 10.-12. LJ kommt es zu einem signifikanten Anstieg der durchschnittlichen Östrogenkonzentration mit steigenden Werten im Verlauf der Pubertät, wodurch die Entwicklung der äußeren Geschlechtsmerkmale gefördert wird (Ducharme und Collu 1982). Nahezu zeitgleich kommt es zur Reifung von Uterus und Vagina (Gupta 1986). Die Menarche ist 1,5 bis 2 Jahre nach Beginn der Brustentwicklung mit 12,5-13 Jahren zu erwarten (Ducharme und Collu 1982). Im letzten Jahrhundert z.B. setzte die Menarche pro Dekade um jeweils ca. drei Monate früher ein (Proos 1993).

## **2.2.2. Störungen der Pubertät**

### **2.2.2.1. Verfrühte Reifung**

#### *Pubertas praecox*

Die „klassische“ Pubertas praecox (PP) ist definiert als eine, an physiologische Prozesse gekoppelte, zeitlich verfrühte Induktion der zentralen Steuerfunktion (Stolecke 1997), welche daraufhin zum Beginn der Pubertätsentwicklung vor dem durchschnittlichen Alter von acht Jahren bei Mädchen und neun Jahren bei Jungen führt (Speer und Gahr 2001, Wales et al.

1996, Ducharme und Collu 1982). Hierbei ist entscheidend, dass die verschiedenen pubertären Ereignisse zwar eher, jedoch in derselben Reihenfolge wie normal auftreten (Speer und Gahr 2001, Ducharme und Collu 1982). Ausschlaggebend für den Nachweis einer verfrühten Pubertätsentwicklung ist die endokrinologische Untersuchung in Bezug auf eine pulsatile LH-Sekretion, erhöhte IGF-I- und IGFBP-3- Werte sowie einen pubertären Anstieg der gonadalen Sexualsteroiden (Stolecke 1997, Traggiai und Stanhope 2003).

#### *Pseudopubertas praecox*

Bei der Pseudopubertas praecox (PPP) kommt es hingegen, unabhängig von zentralen Steuermechanismen, zur Bildung von Sexualhormonen (Stolecke 1997). Hierbei können die verschiedenen Pubertätsmerkmale voneinander isoliert auftreten (Speer und Gahr 2001). Allen Erscheinungsformen gemein ist die isolierte Erhöhung der gonadalen Steroide bei gleichzeitig präpubertären Werten von FSH und LH (Ranke 2003).

#### *Isolierte Frühreife – die prämatüre Adrenarche*

Neben den eher komplexen Formen einer Frühreife gibt es auch isolierte prämatüre Teilentwicklungen ohne die klassischen Merkmale einer allgemeinen pubertären Reifung.

#### 2.2.2.2. Verzögerte bzw. ausbleibende pubertäre Entwicklung

Eine verzögerte Reifung und Entwicklung kann zahlreiche verschiedene Ursachen haben und erstreckt sich von spät- normalen Tendenzen bis hin zu krankheitsbedingtem Ausbleiben jeglicher Pubertätsmerkmale bis zum 13.-14. Lebensjahr bei Mädchen bzw. über das Alter von 14-15 Jahren hinaus bei Jungen (Speer und Gahr 2001, Ducharme und Collu 1982). Am häufigsten ist die verzögerte Pubertät Teil einer allgemein verspäteten inneren Reifung im Rahmen der so genannten „konstitutionellen Entwicklungsverzögerung“ (KEV) (Speer und Gahr 2001), welche sich v.a. in einer Retardierung des KA und der aktuellen KL äußert (Ducharme und Collu 1982). Neben ungünstigen äußeren Einflüssen, wie Fehlernährung oder psychische Belastung, können jedoch auch organische Ursachen zu einer Verlangsamung der pubertären Prozesse führen (z.B. der Hypogonadismus) (Traggiai und Stanhope 2003).

### **2.3. Wachstumsretardierung**

Auffälligkeiten im Wachstum sind in der Kinderheilkunde häufig ein klassisches Zeichen für krankhafte Prozesse bzw. eine gestörte Entwicklung des Patienten. Ein eingeschränktes Wachstum kann pränatale Ursachen haben oder erst nach der Geburt ausgeprägt werden.

### 2.3.1. Definition und Einteilung des Kleinwuchses

Ein Kleinwuchs (KW) ist definiert als Körperlänge unterhalb der dritten Perzentile (Koletzko 2007). Die Ätiologie des KW ist vielfältig und es kommen sowohl endokrinologische als auch nicht hormonell bedingte Ursachen in Frage. Es kann jedoch nur in schätzungsweise 5 % der Fälle eine pathologische Ursache für den KW ermittelt werden (Caliebe et al. 2010). Die restlichen Patienten werden nach Ausschluss ursächlicher Grundkrankheiten allgemein in zwei Gruppen eingeteilt: jene, die bereits klein geboren werden (SGA) und jene, die im Verlauf der Kindheit hinter dem alterentsprechenden Durchschnitt zurückbleiben (Idiopathischer KW) (Caliebe et al. 2010). Vom pathologischen KW sind, als eine Form der primären Wachstumsrestriktion, außerdem die konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV) sowie der familiäre Kleinwuchs abzugrenzen. Hierbei handelt es sich um **Normvarianten des Wachstums**.

Die KEV tritt

- oftmals familiär gehäuft (Prader et al. 1980) und bei Knaben öfter als bei Mädchen auf (Traggiai und Stanhope 2003) und geht mit einer
- niedrig- normalen Wachstumsgeschwindigkeit in Kindheit (Prader et al. 1980) und Adoleszenz (Wilkins 1950) sowie einem
- verzögerten, aber sonst regelrechten Pubertätsbeginn einher (Speer und Gahr 2001, Wales et al. 1996, Wilkins 1950).
- auch das Knochenalter ist dabei oft um >2,0 Jahre retardiert, verglichen mit dem chronologischen Alter (Speer und Gahr 2001, Wales et al. 1996, Prader et al. 1980, Butenandt und Kunze 2010).

Der familiäre Kleinwuchs beruht auf einer meist genetisch bedingten Verminderung der Elterngröße, wobei die Zielgröße des Kindes entsprechend niedrig ausfällt.

Unter **primärem Kleinwuchs** werden verschiedene angeborene Störungen zusammen gefasst. Dazu zählen, nach Wales et al. (1996), z.B.:

- Syndrome mit Chromosomenfehlern (Trisomie 21, Ullrich- Turner-Syndrom, etc.)
- Syndrome ohne klare chromosomale Ursache mit Kleinwuchs als (Leit-) Symptom (Prader- Willi- Syndrom, etc.)
- Intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR) bzw. Fetal Growth Restriction (FGR) oder Small- for- Gestational- Age- Syndrom (SGA)



- Skelettale Dysplasien
- Speicherkrankheiten (Mukopolysaccharidosen, etc.)

Beim **sekundären Kleinwuchs** handelt es sich um Erkrankungen mit

- verzögertem Skelettalter, zu denen u.a.
- nutritive oder hormonelle Störungen,
- systemische und metabolische Erkrankungen bzw.
- psychosoziale Vernachlässigung gezählt werden (Koletzko 2007, Wales et al. 1996).

Eine weitere Einteilungsmöglichkeit des KW ergibt sich aus dem zeitlichen Auftreten der auf das Wachstum einwirkenden Faktoren, prä- bzw. postnatal.

#### 2.3.1.1. Hormonell bedingter Kleinwuchs

Neben den peripheren Hormonstörungen (z.B. Schilddrüsen- oder Sexualhormonmangel) kann in seltenen Fällen die Ursache auch zentral, innerhalb der Hypophyse, liegen. Die bedeutendste Rolle spielt dabei der GH- Mangel (Stolecke 1997). Man unterscheidet hierbei den angeborenen vom erworbenen GH- Mangel (Hauffa 1997).

#### 2.3.1.2. Nicht endokrinologisch bedingter Kleinwuchs

##### 2.3.1.2.1. Postnatale Ursachen für Kleinwuchs

Postnatal gewinnen vor allem die extrinsischen Faktoren an Bedeutung. Dabei werden u.a. nutritive Versorgungsdefizite und chronische Organfunktionsstörungen unterschieden (Stolecke 1997). Auch soziale und emotionale Vernachlässigung können sich in einer stark verminderten Wachstumsrate äußern (Speer und Gahr 2001).

##### 2.3.1.2.2. Formen pränataler Wachstumsretardierung

Die intrauterin bedingten Kleinwuchsphänomene gehören zur Gruppe der primären Wachstumsretardierung (Koletzko 2007). Weltweit kommen ca. 15 % der Kinder „zu klein“ zur Welt, d.h. sie werden mit einem Geburtsgewicht von <2500g geboren (Gluckman und Hanson 2006, Woelfle 2008). Dabei muss man diese Zahl differenziert betrachten. Die Gruppe der wachstumsretardiert geborenen Kinder unterteilt sich prinzipiell in prämatüre



Neugeborene (Frühgeborene) und jene, welche unter Berücksichtigung ihres Gestationsalters bei Geburt zu klein sind (Bernstein 2003).

Kleinwuchs bei Neugeborenen beruht zu ca. 1/3 auf genetischen Ursachen und hat bei 2/3 der Kinder extrinsische Faktoren als Auslöser, wobei in ca. 40 % der Fälle das verminderte Wachstum nicht durch eine klare Diagnose zu erklären ist (Wollmann 1998). Neben den genetisch bedingten „polysymptomatischen Kleinwuchssyndromen“ (siehe primärer KW) gibt es verschiedene fetale, mütterliche oder plazentare Faktoren, die das intrauterine Wachstum beeinträchtigen können.

**Tabelle 2.1. Ursachen intrauteriner Wachstumsretardierung** (nach Bercu)

<b>Fetale Faktoren</b>	<b>Maternale Faktoren</b>	<b>Umweltfaktoren</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chromosomenabberation (Turner Syndrom)</li> <li>- andere genetische Erkrankungen (Silver- Russel- Syndrom)</li> <li>- andere Syndrome</li> <li>- Skeletterkrankungen</li> <li>- Tranportstörungen der Plazenta bzw. Umbilicalgefäße</li> <li>- organische Missbildungen (z.B. Herzfehler)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- geringe Körpergröße der Mutter</li> <li>- Mehrlingsschwangerschaft</li> <li>- Ernährungsstatus während SS</li> <li>- Durchblutungsstörungen der Plazenta</li> <li>- arterielle Hypertonie</li> <li>- Eklampsie, rezidivierende Blutungen und während der SS, Gestationsdiabetes</li> <li>- chronische Erkrankungen</li> <li>- akute bzw. chronische Infektionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medikamente</li> <li>- Alkoholkonsum</li> <li>- Nikotinabusus</li> <li>- Drogenabusus</li> <li>- große Höhenlage</li> </ul>

Je nachdem in welchem Abschnitt der Schwangerschaft die Störung auftritt, kommt es zu unterschiedlichen Ausprägungen der Wachstumsrestriktion. So bezeichnen einige Forschungsgruppen den proportionalen/ symmetrischen Kleinwuchs als Typ I, dessen Ursachen v.a. genetisch (z.B. numerische oder chromosomale Abberationen) oder infektiös (z.B. TORCH- Infektion) bedingt sind und meist während der Frühschwangerschaft auftreten (Wollmann 1998, Kramer 1987). Dabei sind Geburtsgewicht und Geburtslänge gleichermaßen von einer Retardierung betroffen (Strauss und Dietz 1997). Weiterhin spielt die intrauterine Exposition gegenüber Noxen wie Nikotin, Alkohol oder Medikamenten eine wesentliche Rolle.

Kommen Versorgungsdefizite erst im späteren Verlauf der Schwangerschaft zum Tragen, entwickelt der Fetus einen unproportionalen/ asymmetrischen Kleinwuchs mit vermindertem Geburtsgewicht bzw. „Ponderal Index“, wobei Körperlänge und Kopfumfang gewöhnlich nur wenig betroffen sind (Wollmann 1998, Strauss und Dietz 1997). Diese Form ist häufig auf

Minder- oder Fehlernährung der Mutter bzw. Durchblutungsstörungen der Plazenta (z.B. EPH- Gestose) zurückzuführen (Stolecke 1997, Ounsted et al. 1986). So kann ein schwangerschaftsbedingter Anstieg des mütterlichen Blutdrucks zu einem um bis zu 10 % verminderten Geburtsgewicht beim Kind führen (Wollmann 1998). Der unproportionierte KW tritt insgesamt häufiger auf und kann schwerwiegende Entwicklungsstörungen bis hin zum intrauterinen Fruchttod nach sich ziehen (Wollmann 1998, Bryan und Hindmarsh 2006). Ein Aufholwachstum ist gewöhnlich nur bei diesem Typ noch möglich, da das Potential für die Körperendlänge zu Beginn der Schwangerschaft festgelegt wird (Wollmann 1998, Davies et al. 1979).

Bei den, bezogen auf das Gestationsalter, zu klein oder zu leicht geborenen Kindern werden verschiedene Gruppen unterschieden.

### **2.3.2. Das Small- for- Gestational- Age- Syndrom (SGA)**

#### **2.3.2.1. Definition und begriffliche Einordnung**

##### **Fetal Growth Restriction (FGR)**

Oftmals liegt der Bezeichnung „retardiertes intrauterines Wachstums“ kein pathologischer Zustand zugrunde, vielmehr handelt es sich dabei um eine physiologische Anpassung des Kindes an äußere Gegebenheiten, was mit ungenügender intrauteriner Wachstumsgeschwindigkeit einher geht (Walker und Marlow 2007). Diese Form wird als „fetal growth restriction“ (FGR) bezeichnet und umfasst den Anteil der „kleinen“ Kinder an den Normalgeborenen (Walker und Marlow 2007). Diese Klein- Normalen machen ca. 5 % aller Geburten aus (Walker und Marlow 2007). Hier ist nicht mit einer ernsthaften gesundheitlichen Beeinträchtigung im Verlauf zu rechnen (Gardosi 2006).

##### **Intrauterine Growth Restriction (IUGR)**

Der Begriff „Intrauterine Wachstumsrestriktion“ beschreibt die Gruppe der Neugeborenen mit einer Geburtsmaßretardierung unterhalb der 10. Perzentile für das entsprechende Gestationsalter, bei denen eine pathologische Ursache (siehe Tabelle) für den Kleinwuchs eindeutig nachweisbar ist (Wollmann 1998). Definitionsgemäß sind alle Neugeborenen mit IUGR auch SGA- geboren, was jedoch umgekehrt nicht zwingend zutrifft (Wollmann 1998).

### **Small- for- Gestational- Age (SGA)**

Das SGA- Syndrom umfasst alle Kinder mit einem Geburtsgewicht (GG) und/ oder Geburtslänge (GL) unterhalb der 10. Perzentile (Wollmann 1998, Coomarasamy et al. 2002) bzw. mehr als zwei Standardabweichungen (SD) unter dem Durchschnittswert für das entsprechende Gestationsalter und Geschlecht (Bryan und Hindmarsh 2006, Woelfle 2008). Für die Diagnose ist das Gewicht entscheidender als die Länge, da deren Messung sehr fehlerbehaftet ist (Wollmann 1998, Bernstein 2003).

Es handelt sich hierbei um ca. 3-10 % aller Neugeborenen weltweit (Menon 2006). Mädchen sind häufiger betroffen, jedoch erleben Knaben öfter perinatale Komplikationen im Zusammenhang mit der Retardierung ihrer Geburtsmaße (Zisk et al. 2010).

Mit der Bezeichnung „Small- for- Gestational- Age“ ist eine heterogene Gruppe von Kindern gemeint, welches sowohl Patienten mit nachweislich pathologischer Ursache für den KW (z.B. IUGR) als auch physiologische Normvarianten ohne Krankheitswert (z.B. FGR) mit einschließt. Etwaige individuelle Konsequenzen im späteren Leben können demzufolge nicht ausschließlich auf ein erniedrigtes Gewicht bei Geburt zurückgeführt werden (Gluckman und Hanson 2006).

Die Ursachen sind ähnlich denen, die bereits im Abschnitt „pränataler Kleinwuchs“ diskutiert wurden und umfassen eine vielfältige Bandbreite von mütterlichen, sozio- ökonomischen und nutritiven Faktoren, über plazentare bis hin zu fetalen bzw. genetischen Einflussgrößen (Wollmann 1998, Lee et al. 2003). Vor allem werden pränatale Perfusionsstörungen überdurchschnittlich häufig bei intrauteriner Wachstumsrestriktion gefunden (Dorn und Robel-Tillig 2011).

Einige Autoren interpretieren das SGA- Syndrom als Anpassungsmechanismus an schlechte Umweltverhältnisse während der Schwangerschaft (Gluckman und Hanson 2006, Beinder 2008). Grundlage dieser Annahme bildet die sogenannte Barker- Hypothese. Entsprechend dieser Theorie reagiert der fetale Organismus auf Einschränkungen in der plazentaren Versorgung mit verschiedenen Adaptationsprozessen (Hales und Barker 1992). Im Rahmen dieser fetalen Programmierung kommt es zu epigenetischen und molekularbiologischen Veränderungen des Genoms, so dass für bestimmte Organfunktionen nicht nur die ererbte genetische sondern auch die prä- und perinatal erworbene Disposition bzw. Umweltfaktoren verantwortlich zu machen sind (Dunger et al. 2006). Hierbei können das Muster und der Zeitablauf der Expression von Schlüsselgenen, die Signaltransduktion sowie Zell- Zell- Interaktion maßgeblich verändert werden (Dunger et al. 2006). Das Ergebnis dieser Anpassung ist u.a. im unproportionierten Körperbau und dem veränderten Hormonstatus von

Neugeborenen mit SGA- Syndrom erkennbar und äußert sich auf lange Sicht anhand verschiedener Folgeerkrankungen, welche aus der gestörten „fetalen Programmierung“ während kritischer Entwicklungsphasen resultieren (Hales und Barker 1992, Beinder 2008).

#### 2.3.2.2. Klinische Merkmale und Langzeitfolgen bei SGA- geborenen Kindern

Die Folgen einer pränatalen Entwicklungsstörung können vielfältig und schwerwiegend sein, besonders wenn sie im Zusammenhang mit einer echten IUGR auftreten, doch die Mehrheit der sogenannten SGA- Kinder überwindet ihr Defizit im Laufe der Zeit und entwickelt sich größtenteils ohne gesundheitlich einschränkende Langzeitkonsequenzen (Coomarasamy et al. 2002).

#### **Allgemeine Folgen für die Entwicklung ehemaliger SGA- Kinder**

Bereits pränatal ist das SGA- Syndrom gekennzeichnet durch ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit und perinatale Sterblichkeit (Gluckman und Hanson 2006, Gardosi 2006, Lackman et al. 2001), was mit verschiedenen Plazentafunktionsstörungen in Verbindung gebracht wird (Gardosi 2006).

Das primär auffälligste Merkmal ehemaliger SGA- Kinder ist ihre verminderte Körperlänge. Die intrauterine Wachstumsrestriktion der Patienten führt meist zu einem unproportionalen Kleinwuchs zur Geburt, welcher von Fachkreisen als problematischer angesehen wird, da er mit schwerwiegenden metabolischen Spätfolgen einher gehen kann (Barker 1997, Woelfle 2008, Bryan und Hindmarsh 2006). Trotz der starken Retardierung zur Geburt erlebt die Mehrheit - ca. 85-90 % der Betroffenen (Menon 2006) - ein Aufholwachstum bis zum Ende des zweiten Lebensjahres und nur rund 10 % bleiben unterhalb der altersentsprechenden Normalgröße ( $< -2$  SD) (Ibañez und de Zegher 2006, Woelfle 2008, Menon 2006). In einigen Fällen kommt es im Verlauf dennoch, aufgrund des weiterhin verzögerten präpubertären Wachstums, nie zum Erreichen der durch die Eltern determinierten möglichen Zielgröße (Ibañez und de Zegher 2006). Auch während des pubertären Wachstumsschubes zeigen v.a. die männlichen Patienten eine geringere Zunahme ihrer Körperlänge (Woelfle 2008, Menon 2006, de Ridder et al. 2008), was durch den verminderten Anstieg der pubertären Wachstumsgeschwindigkeit zustande kommt (Ibañez und de Zegher 2006). Bei Mädchen hingegen wird ein weitgehend normaler pubertärer Wachstumsschub beobachtet (de Ridder et al. 2008). Geht bis zum Alter von ca. 8 Jahren das SGA- Syndrom häufig mit einer KEV einher (Martin et al. 2011), so führt die Adrenarche bei diesen Patienten oft zu einem

ausgeprägten Reifungsschub, sodass sie mit Beginn der Pubertät häufig ein akzeleriertes Knochenalter aufweisen (Menon 2006, Ibañez et al. 2011). Dieses kann v.a. bei den Mädchen zu einem frühzeitigen Verschluss der Epiphysenfugen führen (Koziel 2001).

Auch der Hormonhaushalt sowie eine Reihe von Stoffwechselprozessen können, entsprechend der Barker- Hypothese (siehe oben), durch die intrauterine Wachstumsrestriktion beeinträchtigt sein (Barker 1997). Zum Einen konnte gezeigt werden, dass bei wachstumsretardiert geborenen Kindern mit Aufholwachstum im Verlauf z.T. eine eingeschränkte Sensitivität gegenüber IGF-I bzw. Insulin und, damit einhergehend, übersteigerte Plasmaspiegel beider Hormone vorliegen (Gluckman und Hanson 2006, Jensen et al. 2003, Iniguez et al. 2006). Daraus folgt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, oftmals bereits in der zweiten bis dritten Lebensdekade, Erkrankungen im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom zu entwickeln. Dazu zählen z.B. die Adipositas, z.T. mit Beginn im Kindesalter (Gluckman und Hanson 2006) sowie chronische Hyperglykämien mit Insulinresistenz und letztendlich ein Diabetes mellitus Typ 2 (Ibañez und de Zegher 2006, Woelfle 2008, Menon 2006, Vaag et al. 2006, Ibañez et al. 1998).

Des Weiteren ist ein signifikant erhöhtes Risiko für Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankungen bei ehemaligen SGA- Patienten bekannt (Gluckman und Hanson 2006, Levy-Marchal und Czernichow 2006). Es konnte u.a. gezeigt werden, dass koronare Gefäßkrankheiten und damit assoziierte Erkrankungen, wie z.B. Schlaganfälle, doppelt so häufig bei Patienten auftreten, deren Geburtsgewicht außerhalb der Grenzen des Normbereichs lag (Barker 1997, Barker et al. 1989). Ein stattgehabtes AW erhöht das Risiko zusätzlich um ein Vielfaches (Levy-Marchal und Czernichow 2006).

In Hinblick auf verschiedene kognitive Einschränkungen werden ebenfalls mögliche Zusammenhänge mit einem kritisch erniedrigten Geburtsgewicht diskutiert, was auf eine gestörte Hirnentwicklung während der intrauterinen und postnatalen Phase zurückgeführt wird (Gluckman und Hanson 2006, Gardosi 2006). Damit einhergehend leiden die Patienten als Erwachsene vermehrt unter Lernschwierigkeiten, Konzentrationsschwäche (Gluckman und Hanson 2006, Lee et al. 2003) und psychischen Erkrankungen, wie z.B. Schizophrenie oder Depression (Beinder 2008).

### **Postnatales Aufholwachstum und seine Konsequenzen**

Aufholwachstum (AW) ist definiert als eine Abnahme der Größenretardierung vom Zeitpunkt der Geburt (GL\_SDS) bis zum Untersuchungszeitpunkt (KL\_SDS) (McCowan et al. 1999),

idealer Weise mit einer  $KL\_SDS > -2,0$  SDS. Bei ehemaligen SGA-Kindern stellt insbesondere das Aufholwachstum in der frühen postnatalen Phase bzw. bis zum 2. LJ einen entscheidenden Risikofaktor für die Ausprägung von Langzeitfolgen dar. Diese paradoxe Tatsache beruht, entsprechend der Barker-Hypothese, auf dem Wechsel von einer intrauterin eingeschränkten Versorgung zu einer postnatalen Situation mit verhältnismäßiger Überversorgung (Beinder 2008). Die aus der fetalen Fehlprogrammierung resultierenden Anpassungsvorgänge des Stoffwechsels führen postnatal zu Störungen in der Nährstoffverwertung bzw. im Hormonhaushalt, während keine defizitäre Versorgung mehr vorliegt (Beinder 2008).

### **Folgen für die Pubertätsentwicklung ehemaliger SGA-Kinder**

Im Vorfeld der Pubertät weisen ehemalige SGA-Patienten gehäuft eine verfrühte Adrenarche auf (Ibañez et al. 2003, Woelfle 2008, Schleussner 2009). Erkennbar ist diese Entwicklung unter anderem an den erhöhten Serumkonzentrationen verschiedener adrenaler bzw. gonadaler Hormone, wie z.B. DHEA-S (Woelfle 2008, Feldman Witchel 2006), Androstendion oder Testosteron (Ibañez et al. 2002a). Eine derart überschießende Adrenarche wird besonders nach einem stattgehabten AW beobachtet (Ibañez et al. 2009). Die erhöhten Androgenkonzentrationen können wiederum zu einer Akzeleration des Knochenalters mit vorübergehender Reifungsbeschleunigung führen (Stutte et al. 2009).

Bei Knaben sind die Auswirkungen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion auf die pubertäre Reifung meist weniger prägnant als bei Mädchen (Schleussner 2009). Jungen mit SGA-Anamnese erleben in der Regel einen normalen Pubertätseintritt (Ibañez und de Zegher 2006). Es kann jedoch im Verlauf der Entwicklung u.a. zu erhöhten FSH-Spiegeln und reduzierten Gonadalvolumina führen (Ibañez und de Zegher 2006, Schleussner 2009, Jensen et al. 2003). Des Weiteren sind überdurchschnittlich hohe LH-, sowie erniedrigte Testosteronkonzentrationen im Vergleich zur Altersnorm möglich (Cicognani et al. 2002, Jensen et al. 2003). Dies kann später entsprechend erhöhte Subfertilitätsraten in dieser Patientengruppe zur Folge haben (Ibañez und de Zegher 2006, Francois et al. 1997, Schleussner 2009). Demnach stellte die Gruppe um Main et al. ebenfalls erniedrigte Hodenvolumina und verminderte Testosteron-Spiegel bei gleichzeitig erhöhten Gonadotropinwerten fest (Main et al. 2006). Eine Verbindung zu daraus entstehender Fertilitätsminderung war jedoch schwierig nachweisbar, da oftmals mehrere eigenständige Risikofaktoren für Subfertilität bei den Betroffenen vorlagen (z.B. mütterlicher Nikotinabusus), die gleichzeitig als Ursache für das SGA-Syndrom in Frage kamen (Main et al. 2006). Des Weiteren ist eine zwei- bis dreifach



erhöhte Inzidenz für kongenitale Hypospadie, Kryptorchismus sowie testikuläre Tumoren nach intrauteriner Wachstumsrestriktion beschrieben (Main et al. 2006).

Andere Quellen wiederum können keine Beeinträchtigung der Sertolizellfunktion durch die ehemalige SGA- Diagnose feststellen (Boonstra et al. 2008, Kerkhof et al. 2009).

Bei Mädchen führt eine Wachstumsretardierung aufgrund von Malnutrition in der Pränatalperiode oftmals zu einem vorzeitigen Erreichen der reproduktiven Phase, d.h. es kommt zu einer rund 5-10 Monate (Ibañez und de Zegher 2006, Woelfle 2008) zeitiger einsetzenden Menarche und Geschlechtsreife (Gluckman und Hanson 2006, Schleussner 2009). Die frühreife Entwicklung zeigt sich weiterhin im Bereich der äußeren Geschlechtsmerkmale, wie z.B. Schambehaarung oder Brustwachstum (Woelfle 2008) sowie in einem beschleunigten pubertären Wachstumsverlauf (Main et al. 2006). Dies ist besonders ausgeprägt, wenn ein postnatales Aufholwachstum stattgefunden hat (Woelfle 2008, Schleussner 2009, Feldman Witchel 2006). Im Gegensatz dazu kann bei fehlendem AW nach intrauteriner Retardierung der Pubertätsbeginn auch verzögert auftreten und dementsprechend der pubertäre Wachstumsschub vermindert sein (Schleussner 2009). Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die keine signifikante Beeinträchtigung der pubertären Reifungs- und Wachstumsphase nach SGA- Diagnose feststellen konnten (Lazar et al. 2003, de Ridder et al. 2008).

Mädchen, die mit SGA- Syndrom geboren wurden, weisen oftmals bis zu 50 % erhöhte FSH- Spiegel während der beiden kritischen Aktivitätsphasen der gonadotropen Achse auf - während der frühen Postnatalphase sowie kurz nach dem Auftreten der Menarche (Ibañez et al. 2002b). Außerdem sind bei 15- jährigen Patientinnen Follikelreifungsstörungen mit bis zu 40 % erhöhten Raten an Oligo- bzw. Anovulationen, im Vergleich zu Kontrollgruppen, zu verzeichnen (Ibañez et al. 2002a, Schleussner 2009). Diese Tatsache lässt auf eine reduzierte Sensitivität der Ovarien gegenüber FSH, aufgrund reduzierter Sertoli- und Granulosazellzahlen, schließen (Ibañez et al. 2002a).

Ein niedriges Geburtsgewicht geht außerdem häufig mit einer verringerten Ovarial-/ bzw. Uterusgröße (bis zu 40 %/ bzw. 20%) (Ibañez et al. 2003) bis in die reproduktive Phase hinein einher (Schleussner 2009). In Anbetracht dieser Daten ist ein Zusammenhang zwischen SGA- Syndrom und vermehrter Infertilität bei den betroffenen Patientinnen naheliegend (Ibañez et al. 2002a).

Ab dem Alter von 18 Jahren steigen die Blutkonzentrationen für LH im Vergleich zur Normalpopulation signifikant an, worin ein Hinweis auf ein beginnendes Polyzystisches

Ovarialsyndrom (PCOS) gesehen wird (Ibañez et al. 2003), welches überproportional häufig bei Frauen mit SGA- Anamnese auftritt und worauf im Folgenden noch näher eingegangen wird.

## **2.4. Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS)**

### **2.4.1. Begriffsklärung**

Dem amerikanischen Nationale Institute of Health (NIH) zufolge leiden ca. 6,5-8 % aller reproduktionsfähigen Frauen unter dem Polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS) (Goodarzi und Ricardo 2006). Es handelt sich somit um eine der häufigsten gynäkologischen Störungen der erwachsenen Frau (Franks 2002, Feldman Witchel 2006, Laven et al. 2002). In einem Kongressbericht dieser Organisation von 1990 einigte man sich auf drei grundsätzliche Kriterien, die für die Diagnose PCOS erfüllt sein müssen (ESHRE/ASRM-sponsoredPCOSconsensusworkshopgroup 2004):

1. das Vorliegen einer Hyperandrogenämie in Kombination mit
2. chronischer Anovulation und
3. das Fehlen anderweitiger Ursachen für die genannten Symptome (z.B. Hyperprolaktinämie)

Aktuellere Richtlinien (ESHRE/ASRM, 2003) erweitern die Einschlusskriterien und befürworten die Erfüllung von zwei der drei folgenden Merkmale für die Diagnose eines PCOS, unter Ausschluss anderer Ursachen (Xita und Tsatsoulis 2006, Feldman Witchel 2006, Nader 2007):

1. Oligo- oder Anovulation,
2. erhöhte Androgenblutkonzentrationen bzw. klinische Manifestation eines Androgenüberschuss (z.B. Hirsutismus) und/ oder
3. polyzystische Ovarien

Dabei werden auch Erscheinungsformen eingeschlossen, die nicht zwingend einen Hyperandrogenismus aufweisen. Dieses Kriterium wurde in seiner Wichtigkeit als Hauptmerkmal des PCOS jedoch in einem aktuellen Positionspapier der Androgen Excess Society (AES) nochmals besonders hervorgehoben (Azziz et al. 2006).

Die unterschiedlichen Definitionen gehen zum Teil weit auseinander, womit das Syndrom bis heute eine Ausschlussdiagnose bleibt.



Obwohl der Einfluss erblicher Komponenten sicher scheint, ist man sich darüber einig, dass es sich um eine multifaktorielle Störung mit intrinsischen wie extrinsischen Faktoren handelt (Goodarzi und Ricardo 2006).

Neben den ursächlichen Grundlagen sind auch die pathophysiologischen Zusammenhänge noch weitgehend unverstanden (Goodarzi und Ricardo 2006, Xita und Tsatsoulis 2006). Der Einfluss pränataler Faktoren auf die Entstehung eines PCOS wird jedoch kaum noch in Frage gestellt (Xita und Tsatsoulis 2006, Franks 2002, Schleussner 2009). Besonders das Vorliegen eines PCOS vor dem Pubertätsbeginn macht eine fetale Programmierung als mögliche Ursache wahrscheinlich (Franks 1997). Hierbei kommt es z.T. zu Überschneidungen mit dem SGA- Syndrom, welches einerseits selbst mit erhöhter PCO- Prävalenz bei Frauen assoziiert ist und andererseits zu ähnlichen metabolischen Langzeitfolgen führen kann (Nader 2007).

#### **2.4.2. Klinische und biochemische Merkmale**

Allgemein wird das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) durch eine übersteigerte gonadale und weniger eine adrenale (Franks 2002) Androgenproduktion charakterisiert. Je nach Autor wird dies durch weitere Merkmale ergänzt, wie z.B. gehäuft auftretenden Ovulations- bzw. Menstruationsstörungen (80-100 %) oder polyzystische Ovarien (70-95 %) (Goodarzi und Ricardo 2006, Maliqueo et al. 2009, Nader 2007). Laborchemische Veränderungen, wie z.B. erhöhte DHEA-S- Konzentrationen bei Risikopatientinnen lassen sich bereits vor dem Beginn der Pubertät nachweisen (Maliqueo et al. 2009). Diagnostische Blutuntersuchungen zeigen des Weiteren erhöhte Testosteron- und LH- Spiegel, wobei die FSH- Konzentrationen für gewöhnlich im Normbereich liegen (Franks 2002, Laven et al. 2002, Nader 2007), wenn auch dessen follikelreifende Wirkung am Ovar eingeschränkt scheint (Laven et al. 2002). Oligomenorrhoe bzw. Oligoovulation sind häufig die Folge (Nader 2007)

Neben den beschriebenen hormonellen Störungen führt das PCOS oft auch zu äußerlich sichtbaren Veränderungen. Zum Beispiel sind bis zu 60 % der betroffenen Frauen adipös und einige leiden unter androgen-bedingten Veränderungen ihres Erscheinungsbildes, wie z.B. Akne oder Hirsutismus (Goodarzi und Ricardo 2006, Laven et al. 2002, Nader 2007).

Sonographisch auffallend sind vor allem die dysfunktionellen Follikel, die in zystischen Formationen die Oberfläche der oft vergrößerten Ovarien bedecken sowie das verdickte Stromagewebe der Eierstöcke (Xita und Tsatsoulis 2006, Feldman Witchel 2006, Laven et al. 2002, Nader 2007). Meist werden die Patientinnen das erste Mal während der Pubertät

auffällig (Schleussner 2009, Feldman Witchel 2006) – mit 26 % die Phase mit der höchsten Prävalenz an zystischen Ovarien (Franks 2002).

### **2.4.3. Metabolische Langzeitfolgen**

Durchaus gehäuft, aber nicht zwingend, können weitere Symptome im Zusammenhang mit einem PCOS vorliegen. In ca. 50-70 % der Fälle ist eine herabgesetzte Insulinsensitivität mit daraus resultierendem Hyperinsulinismus nachweisbar (Goodarzi und Ricardo 2006). Ein kausaler Zusammenhang zwischen den erhöhten Insulinspiegeln und den Ovulationsstörungen wird immer wieder ernsthaft diskutiert (Franks 1997).

Mögliche Langzeitfolgen bzw. Spätmanifestationen des PCOS umfassen demnach ein drei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck oder andere kardiovaskuläre Erkrankungen (Franks 2002, Xita und Tsatsoulis 2006, Feldman Witchel 2006). Auch eine gesteigerte Inzidenz Endometriose- assoziierter Karzinome wird beschrieben (Ben-Rafael und Orvieto 2000).

### **3. Ziel der Arbeit/ Fragestellung**

Das SGA- Syndrom ist seit einigen Jahren verstärkt in den Mittelpunkt des medizinischen Interesses gerückt. Die kausalen Zusammenhänge zwischen intrauterin gestörter Entwicklung und einem vielfältigen Katalog an Folgeerscheinungen und Komplikationen waren Teil unzähliger Untersuchungen und konnten grundsätzlich wissenschaftlich belegt werden. Auch die geschlechtliche und pubertäre Reifung bei retardiert geborenen Kindern sind bereits Objekt umfassender klinischer Studien gewesen, welche zum Teil widersprüchliche Ergebnisse präsentierten.

Ziel dieser Arbeit soll es nun sein, zu untersuchen, ob und in wieweit bei ehemaligen SGA-Kindern die Reifung der adrenalen und gonadalen Regulation dadurch beeinträchtigt wird, dass sie bereits mit einem Wachstumsdefizit auf die Welt kamen. Im Detail wird geprüft, ob bei der genannten Patientengruppe Auffälligkeiten hinsichtlich einer verfrühten Adrenarche oder Veränderungen in ihrer inneren sowie äußeren geschlechtlichen Reifung bereits während der präpubertären Phase zu erkennen sind.

Des Weiteren soll, sowohl in biochemischer als auch klinischer Hinsicht, ein verstärktes Augenmerk auf die Symptomatik des Polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) gerichtet werden. Hierbei wird versucht, die These zu bestätigen, dass ehemalige SGA- Kinder bereits präpubertär unter klinisch relevantem Hyperandrogenismus leiden.

Sowohl das SGA- als auch das PCO- Syndrom gehen mit vielfältigen metabolischen Langzeitkomplikationen einher, welche, in den von uns untersuchten Altersgruppen, ggf. erkannt und beschrieben werden sollen.

#### **Arbeitshypothesen:**

1. Ehemalige SGA- Kinder weisen eine überschießende, oftmals früh normale Adrenarche auf und zeigen häufig einen zu frühen oder zumindest früh normalen Pubertätsbeginn.
2. Die vermehrt prämatüre innere Reifung bei ehemaligen SGA- Kindern führt zu einem vorzeitigen Wachstumsende und limitiert die endgültige Größe unterhalb der genetisch möglichen Zielgröße.
3. Die allgemein verfrühte Reifung der hypophysär- gonadalen Achse bei ehemals retardiert geborenen Kindern führt bei beiden Geschlechtern zu vermehrter LH-

Sekretion bezogen auf ihr chronologisches Alter und bei Mädchen zusätzlich zu erhöhten FSH- Spiegeln.

4. Der weibliche Anteil der Fallgruppe neigt zu erhöhten Androgenwerten. Als maximale Ausprägung dieses Symptomkomplexes kann es zu einem vermehrten Auftreten des PCO- Syndroms mit virilisiertem Erscheinungsbild und Menstruationsstörungen bei den betroffenen Patientinnen kommen.
5. SGA- geborene Patienten weisen häufig eine gestörte gonadale Reifung mit erniedrigten Gonadalvolumina auf.
6. Des Weiteren kann es bei ehemaligen SGA- Kindern zur Beeinträchtigung metabolischer Regulationssysteme kommen, welche zu Folgeerkrankungen, wie z.B. gestörter Glucosetoleranz und Adipositas führen können.

## 4. Methodik

### 4.1. Patientenkollektiv

Die vorliegende Untersuchung umfasste insgesamt 89 Kinder der Geburtenjahrgänge 1990 bis einschließlich 2003, die aufgrund von Wachstumsschwierigkeiten, Pubertätsstörungen und/oder anderen Auffälligkeiten in der endokrinologischen Sprechstunde der Kinderklinik Jena (KKJ) vorstellig geworden waren. Anhand der Retardierung ihrer Geburtsmaße (GL\_SDS u./o. GG\_SDS) konnte bei diesen Patienten ein SGA- Syndrom diagnostiziert werden. Nach Anwendung verschiedener Ausschlusskriterien (siehe Tabelle) erfolgte die Einteilung der 89 Kinder nach Geschlecht (44 Jungen, 45 Mädchen) und ihre Zuordnung in 11 Altersgruppen (6 weibliche, 5 männliche). Die Festlegung der Gruppengrenzen orientierte sich vorrangig am Entwicklungsstand der Kinder, sodass Patienten mit ähnlichem Reifegrad (Kleinkindalter, Adrenarche, Pubertät) gemeinsam betrachtet werden konnten. Anschließend wurden eine Reihe von klinischen, labormedizinischen und radiologischen Untersuchungen durchgeführt, auf welche im Folgenden genauer eingegangen werden soll. Einschränkend ist hinzuzufügen, dass für die untersuchten Parameter teilweise nicht der komplette Datensatz aller Patienten zur Auswertung zur Verfügung stand. Die aufgrund fehlender Werte jeweils verminderte Fallzahl wurde an entsprechender Stelle im Ergebnisteil gekennzeichnet.

**Tabelle 4.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
- GG und/oder GL < 10. Perzentile (bezogen auf GA)	- Frühgeburtlichkeit (< 34. SSW) - ausgeprägter familiärer KW (Vater <168 cm, Mutter <155 cm) - Syndromatische Grunderkrankung z.B. Turner Syndrom)

SSW: Schwangerschaftswoche, KW: Kleinwuchs, GG: Geburtsgewicht, GL: Geburtslänge, GA: Gestationsalter, SDS: Standard Deviation Score

### 4.2. Untersuchungsmaterial

Die Datenerfassung wurde prospektiv angelegt und erstreckte sich im Untersuchungszeitraum von Januar 2007 bis einschließlich Juli 2009.

Klinische Parameter und Reifezeichen wurden anhand **auxiologischer Messungen** und körperlicher Untersuchung ermittelt.

**Tabelle 4.2. Messmethoden für verschiedene klinische Parameter**

<b>Klinischer Parameter</b>	<b>Methode</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- aktuelles Körpergewicht</li> <li>- aktuelle Körperlänge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- elektronische Körperwaage (in kg)</li> <li>- elektronische Standmessung (in cm)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pubesbehaarung</li> <li>- Brustentwicklung (bei Mädchen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pubesstadien P1- P5 nach Tanner</li> <li>- Bruststadien B1-B5 nach Tanner</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hodenvolumen (bei Jungen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orchidometer nach Prader (bei Seitendifferenz: größerer Hoden gewertet)</li> </ul>

Des Weiteren wurden verschiedene **anamnestische Daten** erhoben.

- Geburtsdatum, chronologisches Alter
- Schwangerschaftsverlauf und Gestationsalter
- Geburtsgewicht (in kg) und Geburtslänge (in cm)
- eventuelle Nebenerkrankungen (z.B. genetische Defekte, Kleinwuchs – Syndrome)
- Körperlänge der Eltern

Die Ermittlung der **hormonellen bzw. metabolischen Parameter** aus den Blutentnahmen erfolgte im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik des Universitätsklinikums Jena. Im Einzelnen handelt sich dabei um folgende Parameter und deren analytische Bedeutung:

**Tabelle 4.3. Laborchemische Parameter und deren analytische Bedeutung**

<b>Laborchemische Parameter</b>	<b>Analytische Bedeutung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dehydroepiandrosteron- Sulfat (DHEA-S)</li> <li>- Androstendion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung der Adrenarche</li> <li>- PCO- Kriterien (Polyzystisches Ovarialsyndrom)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Luteotropes Hormon (LH)</li> <li>- Follikelstimulierendes Hormon (FSH)</li> <li>- Testosteron bzw. Östrogen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung der Gonadenreifung bzw. Feststellung des Pubertätsstadiums</li> <li>- PCO- Kriterien</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nüchtern-Blutzucker (NBZ)</li> <li>- Nüchtern-Insulin (NI)</li> <li>- HbA1c</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abschätzung einer eventuell prädiabetogenen Stoffwechsellage</li> </ul>

Die **laborchemische Analyse** der Blutwerte erfolgte mit Hilfe spezifischer Verfahren.

**Tabelle 4.4. Laborchemische Analyseverfahren**

<b>Messwert</b>	<b>Analyseverfahren/Assay</b>	<b>u. NG/MW</b>
DHEA-S	Access DHEA-S-Assay, Chemilumineszenz- Immunoassay für Access Immunoassay Systeme (von Beckman Coulter)	u. NG: 0,05 µmol/l MW: 0,025 µmol/l
Androstendion	DSL- 3800, Androstenedione Coated- Tube Radioimmunoassay (DSL ACTIVE Androstenedione CT-IRMA Kit)	u. NG: 1,0 nmol/l MW: 0,5 nmol/l
LH	Sandwich- Immunoassay + direkte Chemilumineszenz- Technologie für ADVIA Centaur IRI (von Abbott)	u. NG: 0,3 IU/l MW: 0,15 IU/l
FSH	Sandwich- Immunoassay + direkte Chemilumineszenz- Technologie für ADVIA Centaur IRI (von Abbott)	u. NG: 1,2 IU/l MW: 0,6 IU/l
Testosteron	TSTO, kompetitiver Immunoassay + direkte Chemilumineszenz- Technologie für ADVIA Centaur IRI (von Abbott)	u. NG: 0,35 nmol/l MW: 0,18 nmol/l
Östradiol	Östradiol-6-III-Assay, kompetitiver Immunoassay + direkte Chemilumineszenz- Technologie für ADVIA Centaur IRI (von Abbott)	u. NG: 26 pmol/l MW: 13 pmol/l
Nüchternblutzucker	Glucose- Assay für ARCHITECT c Systems und AEROSET System (von Abbott)	u. NG: 0,14 mmol/l MW: 0,07 mmol/l
Nüchterninsulin	Sandwich- Immunoassay + direkte Chemilumineszenz- Technologie für ADVIA Centaur IRI (von Abbott)	u. NG: 0,5 mU/l MW: 0,25 mU/l
HbA1c	Glycohämoglobin HLC-723 G8 für Kryptor /EURO (von Abbott)	k. A.

Da die Sensitivität der genannten Verfahren begrenzt ist, wird vom Hersteller eine untere Nachweisgrenze (u. NG) angegeben. Der daraus folgende Mittelwert (MW) wurde zur Berechnung des SDS verwendet bei Patienten, deren tatsächlicher Messwert unterhalb der Nachweisgrenze lag.

k. A.: keine Angaben

Sämtliche Röntgenaufnahmen und Sonographien wurden in der pädiatrischen Abteilung des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena durchgeführt.

**Tabelle 4.5. Bildgebende Verfahren**

<b>Bildgebendes Verfahren</b>	<b>Untersuchungsobjekt</b>
Sonographie des inneren weiblichen Genitale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovarialvolumen (Durchschnittswert aus beiden Gonaden, in ml)</li> <li>- Uterusvolumen (in ml)</li> </ul>
Röntgenuntersuchung der linken Hand	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Messung der Epiphysendichte</li> <li>- Bestimmung der Retardierung nach Greulich und Pyle (Greulich und Pyle 1959)</li> </ul>

Einzelne Werte wurden mit Hilfe spezieller **Formeln** berechnet: TH, BMI, SDS

#### **4.3. Untersuchungsmethoden, Definitionen und Formeln**

##### **Standard Deviation Score (SDS)**

Unter dem Standard Deviation Score (SDS) versteht man die Abweichung eines Wertes von der Norm (MW) innerhalb einer Bevölkerungsgruppe in Einheiten der Standardabweichung ( $\pi$ ). Dieser Score wird wie folgt berechnet:

$$\text{SDS} = (\text{IG} - \text{SG}) / \text{SD}$$

IG...Ist - Größe des Patienten

SG...altersentsprechende Soll – Größe

SD...altersentsprechende Standardabweichung



Zur Berechnung des SDS dienten folgende Quellen als Referenz für Mittelwerte (SG) und Standardabweichungen (SD):

**Tabelle 4.6. Referenzwerte zur Berechnung des SDS**

<b>SDS-Parameter</b>	<b>Mittelwert und Standardabweichung</b>
aktuelle Größe und Gewicht	(Hesse et al. 1990)
Geburtslänge und Geburtsgewicht	(Voigt et al. 2006)
Target Height	SG= durchschnittliche Körperlänge von Jungen (180 cm) bzw. Mädchen (168 cm) der Normalpopulation, IG= Ist-Größe des Patienten, SD=1. SD bezogen auf die Sollgröße (6,5 cm) (personal communication Dr. med. C. Vilser)
Body Mass Index	(Kromeyer-Hauschild et al. 2001)
LH, FSH, Östradiol, Testosteron, DHEA-S und Androstendion	Referenzwerte des Instituts für Klinische Chemie und Laboriumsdiagnostik des Universitätsklinikums, Jena
Hodenvolumen	(Zachmann et al. 1974)
Ovarialvolumen	(Wolf und Esser Mittag 2002)
Uterusvolumen	(Wolf und Esser Mittag 2002)

SG: Sollgröße, IG: Ist- Größe, SD: Standard Deviation, LH: Luteotropes Hormon, FSH: Follikel stimulierendes Hormon, DHEA-S: Dehydroepiandrosteronsulfat

### **Chronologisches Alter (CA)**

Die Berechnung des chronologischen Alters erfolgte mittels Differenzbildung aus dem Jahr unserer Untersuchung und dem Geburtsjahr des Patienten:

$$CA = UJ - GJ$$

UJ ...Jahr der Untersuchung

GJ ...Geburtsjahr

### **Zielgröße/ Target Height (TH)**

Als Target Height (TH) bezeichnet man die genetisch determinierte Endgröße eines Kindes. Die Berechnung der Target Height aus der gemittelten Körperlänge der Eltern kann nach Tanner oder Molinari erfolgen. In der vorliegenden Arbeit wurde dazu die Formel nach Molinari verwendet (Molinari et al. 1984). Im Gegensatz zur Formel nach Tanner wird hierbei der säkuläre Trend (siehe Theorieteil) beim Wachstum beachtet.

$$TH=((GM+GV)/2)-2,6 \text{ cm (Mädchen)}$$

GM...Größe der Mutter in cm

GV...Größe des Vaters in cm

$$TH=((GM+GV)/2)+10,2 \text{ cm (Jungen)}$$

### **Aufholwachstum (AW)**

Das Aufholwachstum (AW) wird von verschiedenen Quellen unterschiedlich definiert. In der vorliegenden Arbeit bezieht sich das Aufholwachstum auf eine tendenzielle Abnahme der Längenretardierung vom Zeitpunkt der Geburt (GL\_SDS) bis zum aktuellen Untersuchungstermin (KL\_SDS).

### **Body Mass Index (BMI)**

Es handelt sich beim Body Mass Index (BMI) um eine Maßzahl zur Bewertung der Körpermasse. Vor allem bei Kindern erweist sich dieser Messwert jedoch, aufgrund seiner fehlenden Berücksichtigung des Fett- bzw. Muskelmasseanteils, als relativ unzuverlässig bei der Interpretation einer Adipositas. Er orientiert sich lediglich an Körperlänge und –gewicht und wird folgendermaßen berechnet:

$$BMI= KG/(KL \times KL)$$

KG...Körpergewicht in kg

KL...Körperlänge in cm

### **Pubertätsstadien nach Tanner**

Zur Beurteilung der inneren Reife bzw. der Pubertät entwickelte Tanner eine Stadieneinteilung für verschiedene sekundäre Geschlechtsmerkmale. Bei der klinischen Untersuchung wurden die Patienten entsprechend ihrer Schambehaarung in das jeweilige Stadium P1-P5 eingeteilt (Marshall und Tanner 1969). Bei den Mädchen erfolgte zusätzliche die Einordnung in das entsprechende Bruststadium B1-B5. Das Genitalstadium wurde nicht beurteilt.

#### **4.4. Datenverarbeitung und Statistik**

Die Datenverarbeitung und Verfassung der vorliegenden Arbeit erfolgte mit dem Computersystem Windows XP. Für die Verarbeitung der Primärdaten sowie die statistische Auswertung und graphische Aufbereitung wurde das Programm SPSS für Windows 17.0 bzw. 19.0 verwendet. Dabei wurden sowohl Häufigkeiten als auch folgende Lage- und Streuungsparameter berechnet:

- Mittelwert
- Median und Quartilenabstand (QA)
- Minimum und Maximum

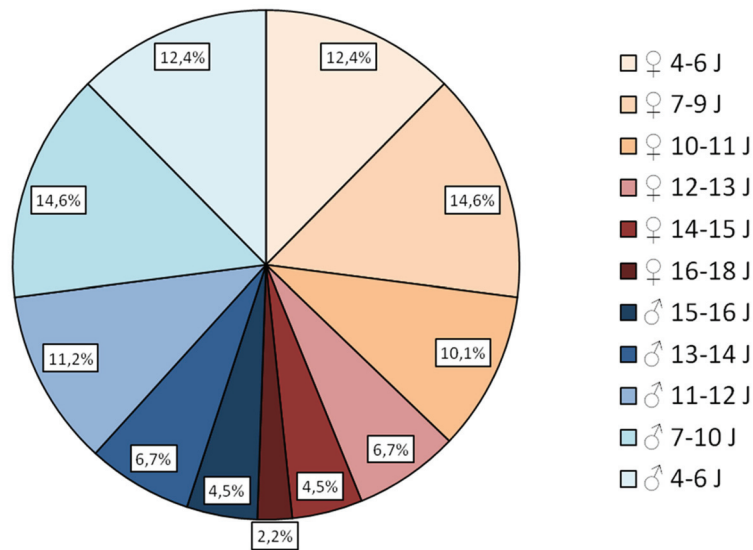
Für die weitere Analyse von Zusammenhängen zwischen einzelnen Parametern wurden folgende statistische Tests verwendet:

- Mann- Whitney- U- Test ist ein nicht parametrischer Test für nicht normalverteilte Stichproben
- $\chi^2$  - Unabhängigkeitstest für absolute Häufigkeiten
- Korrelationskoeffizient nach Spearman für zwei unabhängige Stichproben

Allen statistischen Berechnungen wurde ein (zweiseitiges) Konfidenzintervall von 5 % ( $p < 0,05$ ) als signifikant bzw. 1 % ( $p < 0,01$ ) als hochsignifikant zugrunde gelegt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Primärdaten



**Abb. 5.1. Die Einteilung der Patienten erfolgte nach Geschlecht in 6 weibliche und 5 männliche Gruppen sowie nach aktuellem Entwicklungsstand in verschiedene Altersstufen**

w 4-6 J.: n=11; w 7-9 J.: n=13; w 10-11 J.: n=9; w 12-13 J.: n=6; w 14-15 J.: n=4; w 16-18 J.: n=2  
 m 4-6 J.: n=11; m 7-10 J.: n=13; m 11-12 J.: n=10; m 13-14 J.: n=6; m 15-16 J.: n=4  
 (w: weiblich, m: männlich, J.: Jahre, n: Anzahl)

Insgesamt wurden die Daten von 89 Patienten, unterteilt nach Geschlecht und Altersgruppen (vgl. Abb. 5.1), untersucht. Dabei standen nicht für alle Parameter die vollständigen Datensätze aller Patienten zur Auswertung zur Verfügung. Im folgenden Ergebnisteil wurde demnach für den jeweiligen Parameter stets die Anzahl der auswertbaren Fälle (N) bezogen auf die Gesamtfallzahl angegeben.

Bei knapp der Hälfte (49 %) der Probanden handelte es sich um Jungen, die restlichen 45 Kinder waren weiblich. Die Anzahl der Patienten in den insgesamt 11 Gruppen variierte stark altersabhängig, mit Schwerpunkt (54 %) auf den präpubertären Gruppen (4-9 bzw. 4-10 J.).

**Tabelle 5.1. Schwangerschaftsrelevante Daten in der Untersuchungsgruppe**

	weiblich	männlich	gesamt
<b>N / Gesamtfallzahl</b>	42/45	42/44	84/89
<b>Ø GA, in SSW</b>	39	39	39
<b>FG &gt; 34. SSW, n (%)</b>	3 (7 %)	2 (5 %)	5 (6 %)
<b>GA &gt; 40. SSW, n (%)</b>	12 (29 %)	11 (26 %)	23 (27 %)
<b>Nikotin in SS, n (%)</b>	13 (31 %)	7 (17 %)	20 (24 %)
<b>Alkohol in SS, n (%)</b>	1 (2 %)	2 (5 %)	3 (4 %)

Angabe der absoluten Fallzahl und in Prozent bezogen auf jeweilige Geschlechtsgruppe. GA: Gestationsalter, SSW: Schwangerschaftswochen, FG: Frühgeburtlichkeit, SS: Schwangerschaft, n: Anzahl, N: Anzahl auswertbare Fälle

Das durchschnittliche Gestationsalter der Patienten lag bei 39 Schwangerschaftswochen (SSW) und betrug minimal 35 bis maximal 42 SSW.

Nachdem das Vorliegen einer ausgeprägten Frühgeburtlichkeit ( $\leq 34$ . SSW) zum Ausschluss von der Studie geführt hatte, blieb ein Anteil von 5 Kindern (6 %), die vor der vollendeten 37. SSW (entspricht Definition einer Frühgeburtlichkeit) zur Welt kamen (vgl. Tabelle 5.1). Weitere 23 Patienten (27 %) hatten zur Geburt den errechneten Termin bereits überschritten (d.h. sie wurden nach der vollendeten 40. SSW geboren).

Intrauterin standen die Feten nicht nur unter genetischem Einfluss, sondern waren auch vielfältigen äußeren Faktoren ausgesetzt, welche das Wachstum beeinträchtigt haben können. Mit Ausnahme von 5 Fällen konnten bei allen Kindern, anhand der Anamnese, die verschiedenen intrauterin einwirkenden Faktoren ermittelt werden. In 20 Fällen (24 %) gab die Mutter an, während der Schwangerschaft geraucht zu haben, wobei 13 der betroffenen Kinder (65 %) Mädchen waren. Insgesamt 4 % der Frauen berichteten über den Konsum von Alkohol.

## **5.2. Anthropometrische Messungen**

### **5.2.1. Geburtsmaße**

**Tabelle 5.2. Geburtsmaßretardierung der Untersuchungsgruppe in SDS bezogen auf Durchschnittsmaße altersgleicher Kinder der Normalpopulation**

	<b>N</b>	<b>GG SDS (QA)</b>	<b>N</b>	<b>GL SDS (QA)</b>
<b>männlich</b>	41/44	-1,8 (0,7)	40/44	-2,0 (0,9)
<b>weiblich</b>	43/45	-1,8 (0,8)	43/45	-2,0 (1,0)
<b>gesamt</b>	84/89	-1,8 (0,7)	83/89	-2,0 (0,9)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, GG: Geburtsgewicht, GL: Geburtslänge, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Wie bei ehemaligen SGA- Kindern zu erwarten, waren die Geburtsmaße unserer Klientel insgesamt überdurchschnittlich stark retardiert. Sowohl bezogen auf die gesamte Gruppe als auch getrennt nach Geschlecht betrachtet wick dabei die Geburtslänge (GL) mit  $-2,0$  SDS stärker von der Norm ab als das Geburtsgewicht (GG) mit  $-1,8$  SDS (vgl. Tabelle 5.2).

**Tabelle 5.3. Geburtsmaßretardierung der Mädchen bezogen auf Gewicht und Länge**

Alter (Jahre)	N	GG_SDS (QA)	N	GL_SDS (QA)
4-6	10/11	-1,8 (0,5)	10/11	-2,0 (0,4)
7-9	12/13	-1,9 (0,8)	12/13	-2,1 (1,3)
10-11	9	-1,6 (0,9)	9	-1,4 (1,3)
12-13	6	-1,7 (1,1)	6	-2,0 (0,4)
14-15	4	-1,6 (2,5)	4	-2,5 (3,2)
16-18	2	-2,5; -1,8	2	-2,5; -1,3

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Gruppe der 16-18-jährigen Mädchen mit nur zwei Probanden als Einzelwerte angegeben. SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, GG: Geburtsgewicht, GL: Geburtslänge, N: Anzahl auswertbarer Fälle

**Tabelle 5.4. Geburtsmaßretardierung der Jungen bezogen auf Gewicht und Länge**

Alter (Jahre)	N	GG_SDS (QA)	N	GL_SDS (QA)
4-6	10/11	-2,1 (1,1)	9/11	-2,0 (0,5)
7-10	13	-1,6 (0,9)	13	-1,8 (0,7)
11-12	9/10	-1,6 (1,1)	9	-1,7 (1,3)
13-14	5/6	-2,0 (0,4)	5/6	-2,4 (0,9)
15-16	4	-1,7 (0,6)	4	-2,3 (2,0)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, GG: Geburtsgewicht, GL: Geburtslänge, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Jungen wie Mädchen zeigten in der pubertären Gruppe (14-15 bzw. 15-16 Jahre) die jeweils größte Diskrepanz zwischen dem Ausmaß der Retardierung von GL und GG, wobei die Länge in beiden Fällen bedeutend stärker beeinträchtigt war (vgl. Tabelle 5.3 und 5.4).

Die maximale Retardierung beider Geburtsmaße innerhalb der gesamten Untersuchungsgruppe lag im Einzelfall für das GG bei -3,1 SDS (4-jähriger Junge) und bei -4,0 SDS (8-jähriges Mädchen) für die GL.

**Tabelle 5.5. Verteilung verschiedener Formen der intrauterinen Wachstumsrestriktion innerhalb der Untersuchungsgruppe**

N=82/89	GL<10. P.	GL>10. P.	gesamt
GG < 10. P.	59 (72 %)	14 (17 %)	73 (89 %)
GG > 10. P.	9 (11 %)	0	9 (11 %)
gesamt	68 (83 %)	14 (17 %)	82 (100 %)

Angabe der absoluten Fallzahl und in Prozent bezogen auf Gesamtzahl der verwertbaren Fälle (N). GG: Geburtsgewicht, GL: Geburtslänge, P.: Perzentile, N: Anzahl auswertbarer Fälle

In unserer Untersuchung wurde die 10. Perzentile nach Voigt als allgemein anerkannte Diagnoseschwelle für das Vorhandensein eines SGA-Syndroms verwendet, wobei das GG und/oder die GL darunter gelegen sein mussten (Coomarasamy et al. 2002, Wollmann 1998). Bei 83 % der auswertbaren Fälle lag die GL unterhalb der 10. Perzentile und bei 89 % der Patienten war ein GG unter diesem Grenzwert feststellbar (vgl. Tabelle 5.5). Eine Retardierung des

GG  $\leq$  10. Perzentile war häufiger bei Mädchen nachweisbar (55 %), während es beim Parameter GL  $\leq$  10. Perzentile keine geschlechtsspezifischen Unterschiede gab (50 %). Bei den meisten der untersuchten Kinder waren beide Geburtsmaße in ähnlichem Maß von einer perinatalen Wachstumsrestriktion betroffen, womit bei 72 % definitionsgemäß ein symmetrischer Kleinwuchs (KW) vorlag (Strauss und Dietz 1998). Dagegen wiesen 14 Patienten (17 %) eine stärkere Retardierung des GG im Verhältnis zur GL auf, was zur Geburt einer asymmetrischen Retardierung entsprach (Strauss und Dietz 1998).

### 5.2.2. Genetische Veranlagung – Zielgröße/ Target Height (TH)

**Tabelle 5.6. Zielgrößenabweichung innerhalb der Untersuchungsgruppe verglichen mit Geburts- und aktueller Körperlänge**

	N	TH_SDS (QA)	GL_SDS (QA)	KL_SDS (QA)
<b>gesamt</b>	88/89	-0,8 (0,9)	-2,0 (0,9)	-2,4 (1,2)
<b>weiblich</b>	44/45	-0,8 (0,9)	-2,0 (1,0)	-2,3 (1,4)
<b>männlich</b>	44	-0,8 (0,8)	-2,0 (0,9)	-2,5 (1,1)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. TH: Zielgröße, KL: Körperlänge, GL: Geburtslänge, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Die Zielgröße (TH) der von uns untersuchten Klientel lag mit einer mittleren Normwertabweichung von -0,8 SDS nur geringfügig unterhalb des Durchschnitts gesunder Vergleichsgruppen und unterschied sich nicht geschlechtsspezifisch (vgl. Tabelle 5.6). Die Retardierung der Längenmaße bei Geburt (GL\_SDS) konnte jedoch durch das genetische Wachstumspotential (TH) nicht kompensiert werden. Vielmehr vergrößerte sich bei den meisten Patienten der Abstand zur altersentsprechenden Norm bis zum aktuellen Untersuchungstermin (KL\_SDS) tendenziell noch weiter, was anhand des signifikanten Unterschiedes ( $p=0,014$ ) zwischen GL\_SDS und aktueller KL\_SDS im Wilcoxon-Test für 2 abhängige Stichproben ersichtlich war.

**Tabelle 5.7. Zielgrößenabweichung der Mädchen verglichen mit Geburts- und aktueller Körperlänge**

Alter (Jahre)	N	TH_SDS (QA)	GL_SDS (QA)	KL_SDS (QA)
4-6	11	-1,1 (0,9)	-2,0 (0,4)	-1,8 (0,9)
7-9	13	-0,8 (1,0)	-2,1 (1,3)	-2,9 (2,0)
10-11	9	-0,6 (1,3)	-1,4 (1,3)	-2,0 (2,5)
12-13	6	-1,1 (1,3)	-2,0 (0,4)	-3,2 (1,3)
14-15	4	-0,1 (1,1)	-2,5 (3,2)	-1,1 (3,0)
16-18	1/2 bzw. 2/2	-0,6	-2,5; -1,3	k. A.

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Gruppe der 16-18-jährigen Mädchen als Einzelwerte angegeben. TH: Zielgröße, KL: Körperlänge, GL: Geburtslänge, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle, k. A.: keine Angabe aufgrund fehlender Messwerte

Zielgrößenabweichung und Maß der Körperlängenretardierung verhielten sich bei den weiblichen Patienten weitgehend uneinheitlich (vgl. Tabelle 5.7). In der Gruppe der 12-13-jährigen Mädchen waren sowohl für die TH als auch für die KL maximale Normwertabweichungen erkennbar, wohingegen die Patientinnen im Alter von 4-6 Jahren mit vergleichbarer TH\_SDS eine deutlich geringere Retardierung der KL zeigten. Hieran wird der wechselnde Einfluss der TH, als Ausdruck genetischer Faktoren, auf die KL-Entwicklung in verschiedenen Wachstumsphasen bzw. die Relevanz weiterer Einflussfaktoren für das Längenwachstum deutlich. Bei den 14-15-jährigen Mädchen mit der niedrigsten TH-Abweichung fand sich wiederum auch das geringste Ausmaß an Abweichung von der altersgerechten Körperlänge.

**Tabelle 5.8. Zielgrößenabweichung der Jungen verglichen mit Geburts- und aktueller Körperlänge**

Alter (Jahre)	N	TH_SDS (QA)	GL_SDS (QA)	KL_SDS (QA)
4-6	11	-0,9 (1,2)	-2,0 (0,5)	-2,5 (0,7)
7-10	13	-0,8 (1,0)	-1,8 (0,7)	-2,8 (1,3)
11-12	10	-0,8 (0,9)	-1,7 (1,3)	-2,9 (1,1)
13-14	6	-0,7 (1,1)	-2,4 (0,9)	-2,5 (0,8)
15-16	4	-0,3 (0,2)	-2,3 (2,0)	-2,4 (2,0)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. TH: Zielgröße, KL: Körperlänge, GL: Geburtslänge, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Insgesamt lag die genetische Zielgröße auch bei den Knaben im unteren Normbereich (vgl. Tabelle 5.8). Die einzelnen Altersgruppen unterschieden sich dabei, bis auf die ältesten Jungen, prinzipiell kaum in ihren Werten.

### 5.2.3. Aktuelle Körpermaße und Aufholwachstum

**Tabelle 5.9. Aufholentwicklung in der Untersuchungsgruppe von Geburt bis zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt**

	N	GL_SDS (QA)	N	KL_SDS (QA)	N	GG_SDS (QA)	N	KG_SDS (QA)
<b>männlich</b>	40/44	-2,0 (0,9)	44	-2,5 (1,1)	41/44	-1,8 (0,7)	44	-1,6 (1,0)
<b>weiblich</b>	43/45	-2,0 (1,0)	43/45	-2,3 (1,4)	43/45	-1,8 (0,8)	43/45	-1,7 (1,4)
<b>gesamt</b>	83/89	-2,0 (0,9)	87/89	-2,4 (1,2)	84/89	-1,8 (0,7)	87/89	-1,6 (1,0)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. GL: Geburtslänge, GG: Geburtsgewicht, KL: Körperlänge, KG: Körpergewicht, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Vor allem die aktuelle Körperlänge (KL) wies bei den meisten Patienten eine zunehmende Normwertabweichung (KL\_SDS) im Vergleich zur Geburt (GL\_SDS) auf (vgl. Tabelle 5.9). Im Wilcoxon-Test ergaben sich demnach signifikante Unterschiede zwischen den Medianen von GL\_SDS und KL\_SDS, sowohl für die gesamte Untersuchungsgruppe ( $p=0,014$ ) als



auch für die männliche Klientel ( $p=0,017$ ). Ein Aufholwachstum war demnach insgesamt kaum zu verzeichnen (siehe unten). Beim aktuellen Gewicht beider Geschlechter war dagegen eine diskrete Abnahme der Normwertabweichungen (KG\_SDS), im Vergleich zur Retardierung bei Geburt (GG\_SDS), nachweisbar. Es zeigten sich jedoch lediglich für die gesamte Untersuchungsgruppe signifikante Unterschiede zwischen GG\_SDS und KG\_SDS im Wilcoxon-Test ( $p=0,014$ ). Getrennt nach Geschlecht wiesen männliche und weibliche Patienten für beide Parameter eine etwa gleiche Abweichung von der Normalpopulation auf, wobei die Mädchen eine größere Variabilität der SDS- Werte (ersichtlich am Quartilenabstand) zeigten (von minimal -3,6 SDS, bis maximal +5,6 SDS).

**Tabelle 5.10. Aufholentwicklung der Mädchen von Geburt bis zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt**

Alter (Jahre)	N	GL_SDS (QA)	GG_SDS (QA)	N	KL_SDS (QA)	KG_SDS (QA)
4-6	10/11	-2,0 (0,4)	-1,8 (0,5)	11	-1,8 (0,9)	-1,7 (1,5)
7-9	12/13	-2,1 (1,3)	-1,9 (0,8)	13	-2,9 (2,0)	-2,0 (1,7)
10-11	9	-1,4 (1,3)	-1,6 (0,9)	9	-2,0 (2,5)	-1,3 (2,9)
12-13	6	-2,0 (0,4)	-1,7 (1,1)	6	-3,2 (1,3)	-2,4 (1,6)
14-15	4	-2,5 (3,2)	-1,6 (2,5)	4	-1,1 (3,0)	+1,3 (6,7)
16-18	2	-2,5; -1,3	-2,5; -1,8		k. A.	k. A.

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Gruppe der 16-18- Jährigen mit nur zwei Probanden als Einzelwerte angegeben. GL: Geburtslänge, GG: Geburtsgewicht, KL: Körperlänge, KG: Körpergewicht, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle, k. A.: keine Angabe aufgrund fehlender Messwerte

In den präpubertären Gruppen der Mädchen (7-13- Jährige) lagen die Retardierungswerte bei der KL stets unterhalb der entsprechenden Normwertabweichung zur Geburt (vgl. Tabelle 5.10). Mit dem Pubertätsbeginn um das 10. LJ kam es zu einer leichten Verbesserung der Normwertabweichung von -2,9 SDS (7-9 Jahre) auf -2,0 SDS (10-11 Jahre), wobei dennoch keine deutliche Aufholentwicklung im Vergleich zur Geburtsmaßretardierung (GL\_SDS) in dieser Gruppe erreicht wurde. Im Verlauf der Pubertät blieben die Patientinnen wieder stärker hinter der gesunden Vergleichsgruppe zurück. Spitzenwerte in der Retardierung (KL: -3,2 SDS; KG: -2,4 SDS) zeigten dabei die 12-13- Jährigen.

Lediglich bei der ältesten auswertbaren Mädchengruppe (14-15 J.) deutete sich eine positive Entwicklung der KL\_SDS- Werte, im Sinne eines beginnenden Aufholwachstums, an.

Es war aus den vorliegenden Daten nicht abzuschätzen, inwieweit die Mädchen nach dem 15. LJ diesen Aufholtrend fortsetzten, da die Gruppe der 16-18- Jährigen aufgrund fehlender Werte nicht beurteilbar war.

Bezogen auf das KG zeigten die Mädchen zum Pubertätsbeginn (10.-11. LJ) eine leicht positive Entwicklung (KG\_SDS), welche sich in der darauffolgenden Gruppe jedoch nicht fortsetzte (vgl. Tabelle 5.10). Erst zwischen dem 14.-15. LJ kam es zu einer Akzeleration der Gewichtsmaße bis auf Werte über dem gesunden Durchschnitt. In allen weiblichen Gruppen war dabei eine große Schwankungsbreite um den Median nachweisbar (QA), was die hohe Variabilität der Werte verdeutlicht.

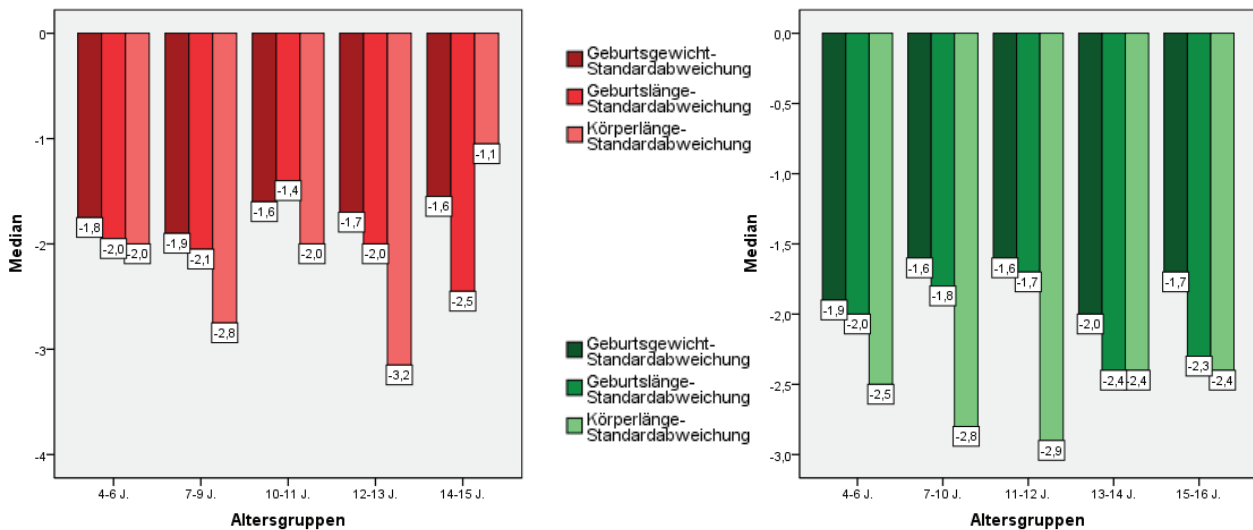
**Tabelle 5.11. Aufholentwicklung der Jungen von Geburt bis zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt**

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>N</b>	<b>GL_SDS (QA)</b>	<b>GG_SDS (QA)</b>	<b>N</b>	<b>KL_SDS (QA)</b>	<b>KG_SDS (QA)</b>
4-6	9 bzw. 10/11	-2,0 (0,5)	-2,1 (1,1)	11	-2,5 (0,7)	-1,5 (0,5)
7-10	13	-1,8 (0,7)	-1,6 (0,9)	13	-2,8 (1,3)	-1,4 (1,8)
11-12	9/10	-1,7 (1,3)	-1,6 (1,1)	10	-2,9 (1,1)	-1,7 (0,7)
13-14	5/6	-2,4 (0,9)	-2,0 (0,4)	6	-2,5 (0,8)	-1,9 (1,0)
15-16	4	-2,3 (2,0)	-1,7 (0,6)	4	-2,4 (2,0)	-2,2 (2,9)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. GL: Geburtslänge, GG: Geburtsgewicht, KL: Körperlänge, KG: Körpergewicht, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Innerhalb der männlichen Untersuchungsgruppe wiesen die Kinder zwischen 4-12 Jahren ebenfalls eine Zunahme ihrer Körperlängenretardierung (KL\_SDS) auf (vgl. Tabelle 5.11). Erst ab dem 13. LJ kam es langsam zu einer Annäherung der Werte an den Grad der Normwertabweichung, der bei Geburt vorlag. Dieser Trend setzte sich jedoch nicht bis zum Erreichen einer Körperlänge im gesunden Schwankungsbereich ( $\text{SDS} > -2,0$ ) fort. Dabei ist zu beachten, dass das Wachstum der Jungen mit 16 Jahren noch nicht vollständig abgeschlossen und somit ein weitere Längenzunahme über diese Altersgruppe hinaus noch möglich ist.

Beim KG dagegen zeigten die Knaben bis zum 10. LJ zunächst Ansätze einer leicht positiven Aufholentwicklung, blieben dann aber während der pubertären Phase wieder stärker hinter der Normalpopulation zurück und erreichten in der letzten untersuchten Gruppe sogar eine Normwertabweichung unterhalb der Retardierung zur Geburt.

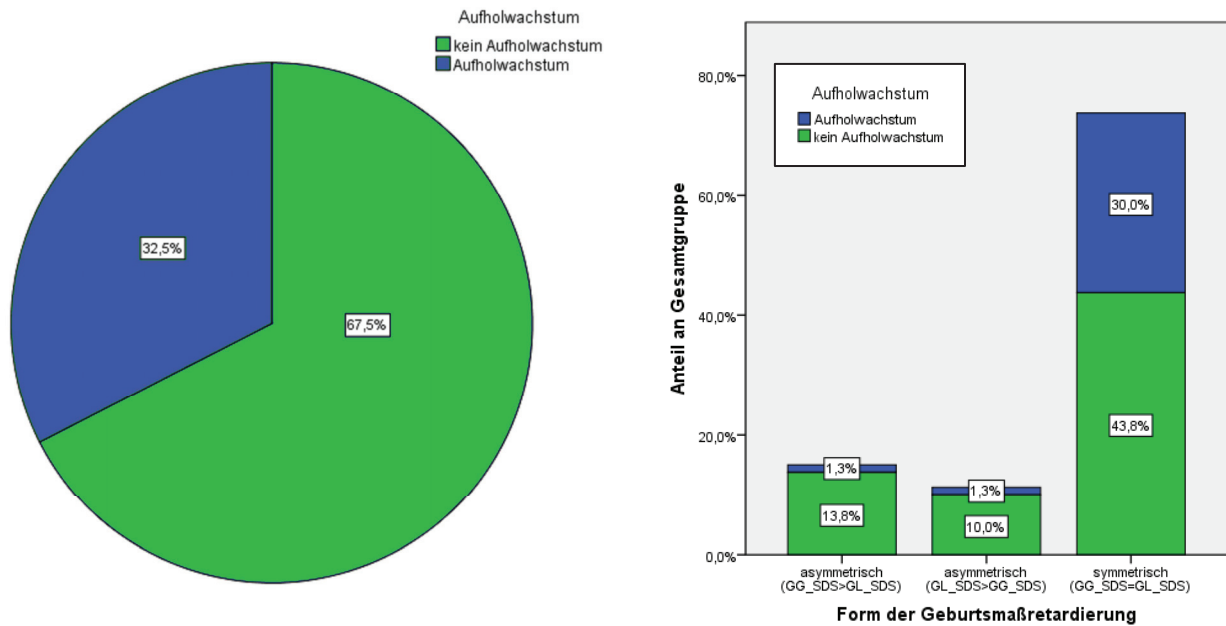


**Abb. 5.2.; 5.3. Vergleich zwischen Geburtsmaßretardierung und Längenretardierung zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt (links: weiblich, rechts: männlich)**

(Gruppe der 16-18-jährigen Mädchen mit nur zwei Patienten aufgrund fehlender Messwerte nicht auswertbar.)

Anhand der Graphik (Abb. 5.2; 5.3) wurde deutlich, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Retardierung zur Geburt (GG\_SDS, GL\_SDS) und im Verlauf der späteren Entwicklung (KL\_SDS) nicht durchgängig bestand. Weitgehend unabhängig von der Ausgangslage bei GG bzw. GL war sowohl eine Persistenz als auch eine weitere Zunahme der Retardierung bei der KL, selten ein Aufholwachstum, feststellbar.

Beim Gruppenvergleich fiel auf, dass die Jungen in fast allen Altersgruppen zunehmende Retardierungswerte aufwiesen, während ihre weiblichen Altersgenossen, zumindest in der späten Pubertät, einen positiven Aufholtrend zeigten.



**Abb. 5.4; 5.5.: Aufholwachstum in der Untersuchungsgruppe. Wechselwirkung zwischen Form der Geburtsmaßretardierung (symmetrisch vs. asymmetrisch) und Aufholwachstum**

Ein Aufholwachstum (AW) war nur bei knapp einem Drittel unserer Patienten (32 %) zu verzeichnen, während es bei einem überwiegenden Teil (68 %) ausblieb (vgl. Abb. 5.4).

So zeigte sich auch in der Subgruppe von Kindern mit symmetrischer Retardierung der Geburtmaße häufiger ein fehlendes AW, als dass sie die Retardierung ihrer Geburtsmaße adäquat kompensierten (vgl. Abb. 5.5).

### 5.3. Body Mass Index und metabolische Parameter

**Tabelle 5.12. Body Mass Index innerhalb der Mädchengruppe**

Alter (Jahre)	N	BMI SDS (QA)
4-6	11	-0,1 (1,6)
7-9	13	-0,5 (1,1)
10-11	9	-0,6 (2,0)
12-13	6	-1,7 (1,7)
14-15	4	+1,1 (4,4)
16-18	2	-1,9; +0,4

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. BMI: Body Mass Index, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

**Tabelle 5.13. Body Mass Index innerhalb der Jungengruppe**

Alter (Jahre)	N	BMI SDS (QA)
4-6	11	+0,2 (1,5)
7-10	13	-0,7 (1,9)
11-12	10	-0,6 (2,8)
13-14	6	-1,5 (1,8)
15-16	4	-2,3 (3,3)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. BMI: Body Mass Index, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Der Body Mass Index (BMI) war in der von uns untersuchten Gruppe insgesamt wenig auffällig und lag vor allem bei den präpubertären Kindern beider Geschlechter im Rahmen des normalen Schwankungsbereiches (vgl. Tabelle 5.12, 5.13).

Sowohl Jungen als auch Mädchen erlebten um das 13. LJ herum einen Einbruch ihrer Indexwerte. Danach kam es bei der weiblichen Gruppe der 14-15- Jährigen, angesichts ihrer Normwertabweichung von +1,1 SDS, zu einer überschießenden Kompensation dieses Defizits, wobei einige Ausreißer die große Schwankungsbreite (QA) bewirkten. Der erneute Abfall beim BMI der ältesten Mädchen war wenig aussagekräftig, da er lediglich zwei Patientinnen repräsentierte.

Auch bei den Jungen kam es zur Abnahme der Indexwerte zu Beginn der pubertären Phase (13.-14. LJ). Dieser Trend setzte sich in der nachfolgenden Gruppe zwar zunächst fort, jedoch war eine abschließende Beurteilung über das 16. LJ hinaus, bis zum Ende des Reifungsprozesses, nicht möglich.

**Tabelle 5.14. Metabolische Parameter des Glucosestoffwechsels bei den Mädchen**

Alter (Jahre)	N	NBZ (QA)	NI (QA)	HbA1c (QA)
4-6	11	4,5 (0,5)	3,2 (2,0)	5,0 (0,8)
7-9	12/13 bzw. 11/13	4,7 (0,6)	4,1 (2,9)	5,4 (0,4)
10-11	9	4,6 (0,8)	7,0 (9,4)	5,2 (0,5)
12-13	6	4,6 (0,5)	6,1 (4,5)	5,5 (0,3)
14-15	4	5,1 (1,0)	19,6 (4,7)	5,1 (0,9)
16-18	2	4,3; 5,1	5,6; 11,7	5,6; 5,7

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. NBZ: Nüchternblutzucker, NI: Nüchterninsulin, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Referenzbereiche altersunabhängig: NBZ (3,3-5,5 mmol/l), NI (6-25 mU/l), HbA1c abhängig von Analyseverfahren (3,78-5,54 %)

**Tabelle 5.15. Metabolische Parameter des Glucosestoffwechsels bei den Jungen**

Alter (Jahre)	N	NBZ (QA)	NI (QA)	HbA1c (QA)
4-6	11	4,8 (1,7)	3,2 (10,0)	5,3 (0,5)
7-10	13	5,0 (0,6)	6,0 (8,1)	5,4 (0,3)
11-12	10	4,9 (0,9)	6,4 (12,0)	5,6 (0,4)
13-14	6	5,0 (0,8)	10,3 (22,0)	5,4 (0,4)
15-16	4	5,6 (1,5)	11,7 (13,0)	5,5 (0,6)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. NBZ: Nüchternblutzucker, NI: Nüchterninsulin, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Referenzbereiche altersunabhängig: NBZ (3,3-5,5 mmol/l), NI (6-25 mU/l), HbA1c abhängig von Analyseverfahren (3,78-5,54 %)

Der Median aller Parameter des Glucosestoffwechsels lag überwiegend im Norm- bzw. im oberen Grenzbereich (vgl. Tabelle 5.14, 5.15). Dabei existierte für alle von uns untersuchten Altersgruppen lediglich ein einheitlicher Referenzbereich.

Ab der Pubertät deutete sich ein Trend zu grenzwertig erhöhten bis gering überdurchschnittlichen Werten an. Zudem zeigten vor allem die Nüchterninsulinwerte eine hohe Schwankungsbreite (QA). Hierbei machte sich z.T. der Einfluss einzelner Ausreißer in den verschiedenen Gruppen (bis zu 64 IU/l bei einem 12-jährigen) bemerkbar, wobei diese, bis auf einen 4-jährigen Patienten (31,1 mU/l), zum Untersuchungszeitpunkt nüchtern waren.

#### **5.4. Innere Reifung**

**Tabelle 5.16. Knochenalterretardierung der Mädchen in Jahren bezogen auf das chronologische Alter**

Alter (Jahre)	N	KA SDS (QA)
4-6	11	-1,0 (1,0)
7-9	11/13	-1,0 (1,7)
10-11	7/9	-0,5 (1,0)
12-13	6	-1,8 (1,4)
14-15	4	+1,0 (4,3)
16-18	1/2	-1,0

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. KA: Knochenalter, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

**Tabelle 5.17. Knochenalterretardierung der Jungen in Jahren bezogen auf das chronologische Alter**

Alter (Jahre)	N	KA SDS (QA)
4-6	11	-1,5 (1,0)
7-10	13	-1,5 (2,3)
11-12	10	-0,6 (1,1)
13-14	6	-1,0 (1,1)
15-16	4	-0,8 (3,0)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. KA: Knochenalter, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Während bei den präpubertären Kindern beider Geschlechter (4-9 bzw. 4-10 Jahre) eine leichte Knochenalterretardierung von –1,0 bzw. –1,5 Jahren nachweisbar war, lag das Knochenalter um den Pubertätsbeginn herum (10-11 bzw. 11-12 Jahre) im Bereich der Altersnorm (vgl. Tabelle 5.16, 5.17). In den folgenden Gruppen erlebten die 12-13-jährigen Mädchen bzw. 13-14-jährigen Jungen einen erneuten Reifungsrückschritt, welcher in der weiblichen Gruppe ausgeprägter ausfiel.

In den beiden letzten auswertbaren Altersgruppen (14-15 bzw. 15-16 Jahre) konnte wieder ein positiver Trend beim KA verzeichnet werden, der sich vor allem bei den Mädchen mit deutlich akzelerierten Werten äußerte.

Insgesamt waren die Knaben diskret stärker retardiert als ihre weiblichen Altersgenossen und zeigten auch während der Pubertät noch eine deutliche Reifungsretardierung. Es war jedoch keine abschließende Beurteilung möglich, da bis zum 16. LJ der Reifungsprozess in der Regel noch nicht vollendet ist.

## 5.5. Pubertät

**Tabelle 5.18. Pubertätsstadien der Mädchen anhand der Brustentwicklung (nach Tanner)**

Alter (Jahre)	N	Brustentwicklung Tanner-Stadium				
		B1	B2	B3	B4	B5
4-6	10/11	10	-	-	-	-
7-9	10/13	10	-	-	-	-
10-11	9	4	3	2	-	-
12-13	5/6	2	1	2	-	-
14-15	4	-	-	2	1	1
16-18	2	-	-	-	1	1

Angabe der Anzahl an Kindern, die innerhalb der einzelnen Gruppen ein bestimmtes Bruststadium ausprägten.

N: Anzahl auswertbarer Fälle

Referenzbereich: B1: präpubertär; B2: 9.-13. LJ; B3: 10.-14. LJ; B4: 10,5-15,5 J.; B5: ab 14,5 J.

Bei gesunden Pubertierenden beginnt die Thelarche im Durchschnitt mit 10,5 Jahren (Ducharme und Collu 1982).

In der entsprechenden Altersgruppe der 10-11- jährigen Mädchen war die Brustentwicklung teilweise bereits fortgeschritten (vgl. Tabelle 5.18). Über die Hälfte der Kinder (55 %) in dieser Gruppe wies demnach ein Tannerstadium B2 bzw. B3 auf. Zumindest bei den Patientinnen mit B3 muss von einer frühnormalen Thelarche ausgegangen werden.

In der darauffolgenden Gruppe (12.-13. LJ) fielen besonders die beiden 12- jährigen Mädchen auf, die sich immer noch im Stadium B1 befanden, was durchaus einer spätnormalen Entwicklung entspricht.

Auch bei einer 14- Jährigen war eine leichte Frühreife erkennbar, da sie bereits das - für ihr Alter - fortgeschrittene Stadium B5 erreicht hatte.

**Tabelle 5.19. LH- Konzentrationen innerhalb der Mädchengruppe**

Alter (Jahre)	N	LH SDS (QA)
4-6	11	0
7-9	12/13	0
10-11	9	0
12-13	6	-2,3 (0,5)
14-15	4	+1,8 (7,1)
16-18	2	+0,4; +4,3

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Bis zum Alter von 11 Jahren lagen die Messwerte weitgehend unterhalb der Nachweisgrenze. LH: Luteotropes Hormon, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Der Pubertätsbeginn lässt sich u.a. laborchemisch an einem Anstieg der LH - Konzentrationen auf  $> 0,3$  IU/l erkennen. Die fehlende LH - Nachweisbarkeit bis zum Alter von 7-9 Jahren war vollkommen altersgerecht, was sich auch in den fehlenden SDS- Abweichungen dieser Gruppen widerspiegelte (vgl. Tabelle 5.19). Die Mehrheit der Altersgruppe von 10-11 Jahren vollzog einen pubertätsgerechten Anstieg der LH- Konzentration und wies demnach im Median ebenfalls keine Abweichungen von der altersentsprechenden Norm auf.

Zum Zeitpunkt des pubertären Höhepunktes (12.-13. LJ) waren wiederum deutlich unterdurchschnittliche Plasmaspiegel nachweisbar. Erst in den folgenden Altersgruppen der 14-15 bzw. 16-18- Jährigen zeigten sich Konzentrationserhöhungen des LH.

**Tabelle 5.20. FSH- Konzentrationen innerhalb der Mädchengruppe**

Alter (Jahre)	N	FSH SDS (QA)
4-6	11	+3,6 (5,2)
7-9	12/13	+3,0 (4,7)
10-11	9	-0,1 (2,7)
12-13	6	-1,5 (3,0)
14-15	4	+1,3 (6,7)
16-18	2	+0,8; +0,9

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. FSH: Follikel- stimulierendes Hormon, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle



Bereits präpubertär (4.-6. bzw. 7.-9. LJ) fiel eine deutlich gesteigerte FSH- Ausschüttung auf, welche in diesen Altersgruppen physiologisch nicht mehr zu erwarten wäre (vgl. Tabelle 5.20).

Zum Zeitpunkt des physiologischen Pubertätsbeginns mit 10-11 Jahren lagen die FSH- Plasmaspiegel dann im altersgerechten Normbereich. Ähnlich wie bei den LH- Konzentrationen wiesen die 12-13- Jährigen ebenfalls eine unterdurchschnittliche FSH- Ausschüttung für das entsprechende Alter auf. Der darauffolgende Anstieg der Hormonwerte fiel dagegen weniger ausgeprägt aus als beim LH.

**Tabelle 5.21. Östradiol- Konzentrationen innerhalb der Mädchengruppe**

Alter (Jahre)	N	Östradiol SDS (QA)
4-6	11	+3,5 (10,2)
7-9	12/13	+8,9 (10,2)
10-11	9	+2,1 (7,0)
12-13	6	-0,7 (1,7)
14-15	4	+0,1 (3,9)
16-18	2	-2,2; -2,1

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Die Östradiol- Konzentrationen in den Altersgruppen 4-6 und 7-9 Jahre zeigten sich ähnlich überhöht wie die FSH- Spiegel derselben Patienten (vgl. Tabelle 5.20, 5.21).

Während der Pubertät sanken die Östradiolwerte nur langsam auf altersgerechte Plasmaspiegel und unterlagen zudem zunehmend den beginnenden zyklusbedingten Schwankungen.

Der erneute Abfall der SDS- Werte in der letzten Altersgruppe war aufgrund der niedrigen Patientenzahl wenig aussagekräftig und kann demnach lediglich als Tendenz gewertet werden.

**Tabelle 5.22. Menarche innerhalb der weiblichen Untersuchungsgruppe**

Alter (Jahre)	N	stattgehabte Menarche	Menarchealter
4-6	11	0	-
7-9	13	0	-
10-11	9	0	-
12-13	6	1	13
14-15	4	3	12, 14, 15
16-18	2	2	12, 15

Angabe der Anzahl an Kindern, die innerhalb der jeweiligen Altersgruppe bereits die Menarche vollzogen haben bzw. Angabe des jeweiligen Menarchealters der einzelnen Patientinnen. N: Anzahl auswertbarer Fälle

Das durchschnittliche Menarchealter liegt für gesunde Mädchen bei ca. 12,5 Jahren (10,8 – 14,5 J.) (Ducharme und Collu 1982). Bei unseren Patientinnen konnte festgestellt werden,

dass von 12 Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren lediglich 3 (25 %) ihre Menarche im 12. bzw. 13. Lebensjahr erlebten (vgl. Tabelle 5.22). Bei den restlichen 9 Patientinnen (75 %) erfolgte die Menarche später bzw. war bis zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht eingetreten. Somit lag das Menarchealter mit durchschnittlich 13,5 Jahren bei einem Großteil unserer Patientinnen im oberen Normbereich.

**Tabelle 5.23. Pubertätsbeginn und körperliche Entwicklung innerhalb der Gruppe ehemals SGA- geborener Patientinnen**

	<b>N</b>	<b>KL SDS</b>	<b>KA</b>
<b>Pubertätsbeginn normal</b>	8/13	-2,1	-0,7
<b>Pubertätsbeginn verfrüht</b>	2/13	+0,8; +0,1	±0, k.A.
<b>Pubertätsbeginn spät-normal bis verspätet</b>	3/13	-2,9	-2,0

Anhand der aktuellen Bruststadien nach Tanner wurde für die einzelnen Patientinnen der Zeitpunkt des Pubertätsbeginns bestimmt. Bezugsgröße für den Pubertätsbeginn war dabei  $B > 1$  (gültig für 13 Mädchen von 10-17 Jahren, exkl. eines Mädchens mit fehlenden Werten für KL\_SDS, TH\_SDS und KA) Angabe als Mittelwert bzw. Einzelwerte bei geringer Fallzahl.

KL: Körperlänge, KA: Knochenalter, TH: Zielgröße, SDS: Normwertabweichung, k. A.: keine Angaben, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Der Beginn der Pubertät lässt sich stets am Zusammenspiel von laborchemischen Parametern und klinischen Merkmalen erkennen. Da die Beurteilung des Brustwachstums bei Mädchen dabei den am wenigsten störanfälligen Parameter darstellt, wurde dieses vorrangig zur Differenzierung zwischen verfrühter, normaler und verspäteter pubertärer Reifung herangezogen. In unserer weiblichen Untersuchungsgruppe lag bei insgesamt 13 Patientinnen ein Tannerstadium  $\geq B2$  vor.

Bei zwei der Mädchen ließen sich anhand des aktuellen Entwicklungsstandes Rückschlüsse auf eine stattgehabte verfrühte Reife im Vorfeld unserer Untersuchung ziehen. Deren körperliche Entwicklung stellte sich dementsprechend fortgeschritten dar, was an der positiven Normwertabweichung für die KL erkennbar war (vgl. Tabelle 5.23).

Der Großteil der Patientinnen (8/13) erlebte einen altersentsprechenden Pubertätsbeginn, wenngleich die damit einhergehende Reifung scheinbar noch nicht zu einer Kompensation des Wachstumsdefizits geführt hat (vgl. KL\_SDS).

Drei weitere Mädchen wiesen einen teils verspäteten Eintritt in die Pubertät und somit eine Entwicklungsverzögerung auf. Wie erwartet zeigten sie eine entsprechende Retardierung ihrer Körperlänge (vgl. KL\_SDS) bzw. der inneren Reifung (vgl. KA).

**Tabelle 5.24. LH- Konzentration innerhalb der Jungengruppe**

Alter (Jahre)	N	LH_SDS (QA)
4-6	11	0
7-10	13	0
11-12	10	-2,3 (1,7)
13-14	6	-1,4 (3,0)
15-16	4	+1,8 (6,7)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Bis zum Alter von 10 Jahren lagen die Messwerte weitgehend unterhalb der Nachweisgrenze. LH: Luteotropes Hormon, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Bei den Knaben waren ähnliche LH- Konzentrationen zu verzeichnen wie bei ihren weiblichen Altersgenossen, jedoch mit weniger ausgeprägten Schwankungsbreiten (vgl. Tabelle 5.19, 5.24). Auch sie wiesen, nach präpubertär unauffälligen Werten, zum physiologischen Pubertätsbeginn (11.-12. LJ) stark erniedrigte Plasmaspiegel im Vergleich zur Normalpopulation auf.

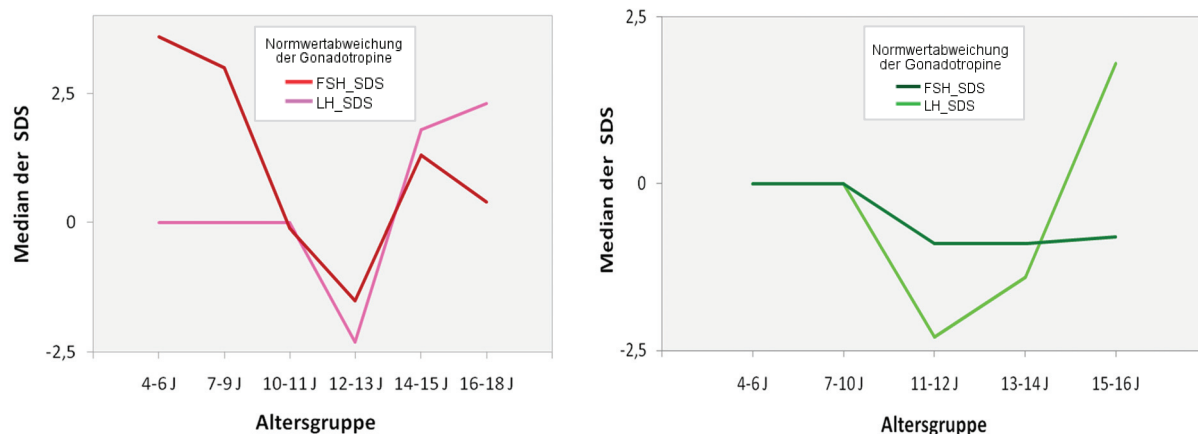
Erst nach dem 14. LJ war eine steigende Tendenz der LH- Konzentration zu verzeichnen. Dies äußerte sich in der ältesten Gruppe, wie bei den Mädchen, in einer überhöhten Sekretion des Luteotropen Hormons.

**Tabelle 5.25. FSH- Konzentration innerhalb der Jungengruppe**

Alter (Jahre)	N	FSH_SDS (QA)
4-6	11	0
7-10	13	0
11-12	10	-0,9 (2,0)
13-14	6	-0,9 (2,9)
15-16	4	-0,8 (0,5)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Bis zum Alter von 10 Jahren lagen die Messwerte weitgehend unterhalb der Nachweisgrenze. FSH: Follikel- stimulierendes Hormon, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Bezüglich des Follikel- stimulierenden Hormons (FSH) wiesen die männlichen Patienten eine mediane Plasmakonzentration im unteren Normbereich sowie einzelne Ausreißer (minimal -1,5 SDS bei einem 11- Jährigen bis maximal +5,2 SDS bei einem 13- Jährigen) auf (vgl. Tabelle 5.25). Im Gegensatz zur weiblichen Untersuchungsgruppe waren hier keine übersteigerten Konzentrationserhöhungen präpubertär sowie im Verlauf der Pubertät erkennbar (vgl. Tabelle 5.20).



**Abb. 5.6.; 5.7. Normwertabweichungen der Gonadotropine (LH, FSH) innerhalb verschiedener Altersgruppen ehemaliger SGA- Patienten**  
Angabe als Gruppenmedian. (links: Mädchen; rechts: Jungen)

Abb. 5.6 und 5.7 machen deutlich, dass vor allem beim LH überdurchschnittliche Plasmaspiegel in den pubertären Gruppen beider Geschlechter zu verzeichnen waren. Im Gegensatz zu den Knaben zeigten die Mädchen ebenfalls erhöhte FSH- Konzentrationen, sowohl im frühen Kindesalter (4.-6. LJ) als auch im Verlauf der Pubertät.

## 5.6. Adrenarche

**Tabelle 5.26. DHEA-S- Konzentration innerhalb der Mädchengruppe**

Alter (Jahre)	N	DHEA-S SDS (QA)
4-6	11	-0,3 (12,8)
7-9	8/13	+2,8 (13,6)
10-11	8/9	+0,9 (3,9)
12-13	5/6	+0,3 (3,3)
14-15	4	+1,0 (3,6)
16-18	2	+0,4; +1,2

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. DHEA-S: Dehydroepiandrosteronsulfat, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Der Beginn der Nebennierenreife (Adrenarche) erfolgt bei den Mädchen zwischen dem 6.-8. LJ und lässt sich anhand der steigenden Konzentration adrenaler Androgene (DHEA-S, Androstendion) feststellen (Nader 2007).

In der entsprechenden weiblichen Altersgruppe (7-9 Jahre) war zwar ein zeitgerechter Hormonanstieg zu verzeichnen, jedoch lag der Median der DHEA-S- Konzentrationen dabei deutlich über dem gesunden Durchschnitt, bezogen auf die Altersnorm (vgl. Tabelle 5.26). Außerdem gab es besonders bei den präpubertären Mädchen (4.-9. LJ) extreme Ausreißer mit Maximalkonzentrationen von bis zu +12,7 SDS (4 Jahre), +11,0 SDS (8 Jahre) und +18,4 SDS (8

Jahre) über dem altersentsprechenden Normwert (vgl. QA). Dabei zeigte lediglich eine der 8-jährigen Patientinnen, mit dem Tannerstadium P2, eine entsprechend fortgeschrittene Pubes-behaarung (vgl. Tabelle 5.32).

Im Verlauf der Pubertät (>10. LJ) lagen die durchschnittlichen DHEA-S- Spiegel unserer Pa-tientinnen im altersgerechten Normbereich.

**Tabelle 5.27. Androstendion- Konzentrationen innerhalb der Mädchengruppe**

Alter (Jahre)	N	Androstendion SDS (QA)
4-6	1/11	+18,0
7-9	6/13	+20,5 (13,3)
10-11	8/9	+2,4 (5,9)
12-13	5/6	-0,5 (1,4)
14-15	4	+1,8 (2,7)
16-18	2	-0,4; -0,9

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. In der Gruppe der 4-6 – Jährigen lag lediglich ein Messwert zur Auswertung vor. SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Die Ergebnisse der Androstendionmessung übertrafen im Median die DHEA-S- Werte z.T. bis um das sechsfache und bestätigten somit die deutlich überschießende Adrenarche in den präpubertären Altersgruppen (7.-9. bzw. 10.-11. LJ) (vgl. Tabelle 5.26, 5.27). Dabei waren teilweise extreme Ausreißer (z.B. +25,6 SDS bei einer 7- Jährigen; +46,2 SDS bei einer 8- Jährigen) zu beobachten.

Im Gegensatz zum DHEA-S ließ sich eine vermehrte Androstendion- Sekretion auch noch bei den Mädchen im pubertären Alter nachweisen, welche, bis auf die 12-13- Jährigen, stets überdurchschnittliche Plasmaspiegel für die entsprechende Altersnorm aufwiesen.

Da in den Gruppen der 4-6 bzw. 16-18- Jährigen lediglich ein bzw. zwei Messwerte zur Auswertung zur Verfügung standen, waren die Ergebnisse nicht repräsentativ.

**Tabelle 5.28. Testosteron- Konzentration innerhalb der Mädchengruppe**

Alter (Jahre)	N	Testosteron SDS (QA)
4-6	11	0 (9,8)
7-9	10/13	+1,8 (7,6)
10-11	8/9	+8,4 (10,7)
12-13	5/6	+0,7 (0,9)
14-15	4	+1,9 (4,3)
16-18	2	-1,9; +1,4

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: An-zahl auswertbarer Fälle

Auch beim Testosteron war bereits in den präpubertären Mädchengruppen eine Erhöhung der Plasmaspiegel nachweisbar, wobei einzelne Ausreißer erneut zu den starken Schwankungen

beim QA führten (vgl. 5.28). Spitzenwerte erzielten dabei eine 6- Jährige mit +9,8 SDS, eine 7- Jährige mit +10,6 SDS und ein Mädchen von 10 Jahren mit einer Abweichung von +22,9 SDS über der altersgerechten Norm.

Zu Beginn und während der Pubertät kam es zu einem weiteren Anstieg der Konzentration über altersentsprechende Mittelwerte hinaus.

**Tabelle 5.29. DHEA- S- Konzentration innerhalb der Jungengruppe**

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>N</b>	<b>DHEA-S SDS (QA)</b>
4-6	10/11	+0,4 (6,4)
7-10	13	+4,5 (12,6)
11-12	7/10	-0,2 (5,1)
13-14	4/6	+0,2 (1,4)
15-16	4	+1,0 (2,4)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. DHEA- S: Dehydroepiandrosteronsulfat, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Bei gesunden Knaben erfolgt eine altersgerechte Adrenarche zwischen dem 8.-9. LJ (Ducharme und Collu 1982).

Der Median der DHEA-S- Konzentrationen war bei den präpubertären Jungen (7.-10. LJ) ebenfalls stark erhöht und lag damit sogar über dem der gleichaltrigen Mädchen (vgl. Tabelle 5.26, 5.29). Auch hier beeinflussten einzelne Patienten mit Spitzenwerten (+35,5 SDS bei einem 6- Jährigen; +26,5 SDS bei einem 7- Jährigen) die große Breite im Quartilenabstand.

Ab dem Alter von 11 Jahren und im Verlauf der Pubertät wiesen die Knaben wieder DHEA-S- Konzentrationen innerhalb des altersgerechten Normbereichs auf.

**Tabelle 5.30. Androstendion- Konzentrationen innerhalb der Jungengruppe**

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>N</b>	<b>Androstendion SDS (QA)</b>
4-6	11	-0,4 (0)
7-10	13	+3,0 (6,6)
11-12	7/10	+0,9 (2,2)
13-14	3/6	+1,5; +1,5; +1,1
15-16	4	+2,5 (5,6)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Auch beim Androstendion zeigte sich im Median eine überschießende Plasmakonzentration zwischen dem 7.-10. LJ, jedoch nicht so ausgeprägt wie beim DHEA-S bzw. beim Androstendion der Mädchen gleichen Alters (vgl. Tabelle 5. 27, 5.30).

Zwar sanken die Spiegel nach der Adrenarche deutlich ab, lagen jedoch weiterhin teilweise im oberen Normbereich für die entsprechende Altersgruppe (11-12 bzw. 13-14 Jahre).

Im Verlauf der Pubertät kam es erneut zu einem Anstieg der Plasmaspiegel, was in der ältesten Jungengruppe (15-16 Jahren) zu überhöhten Werten mit Maximalkonzentrationen von bis zu +5,3 SDS über der Norm führte.

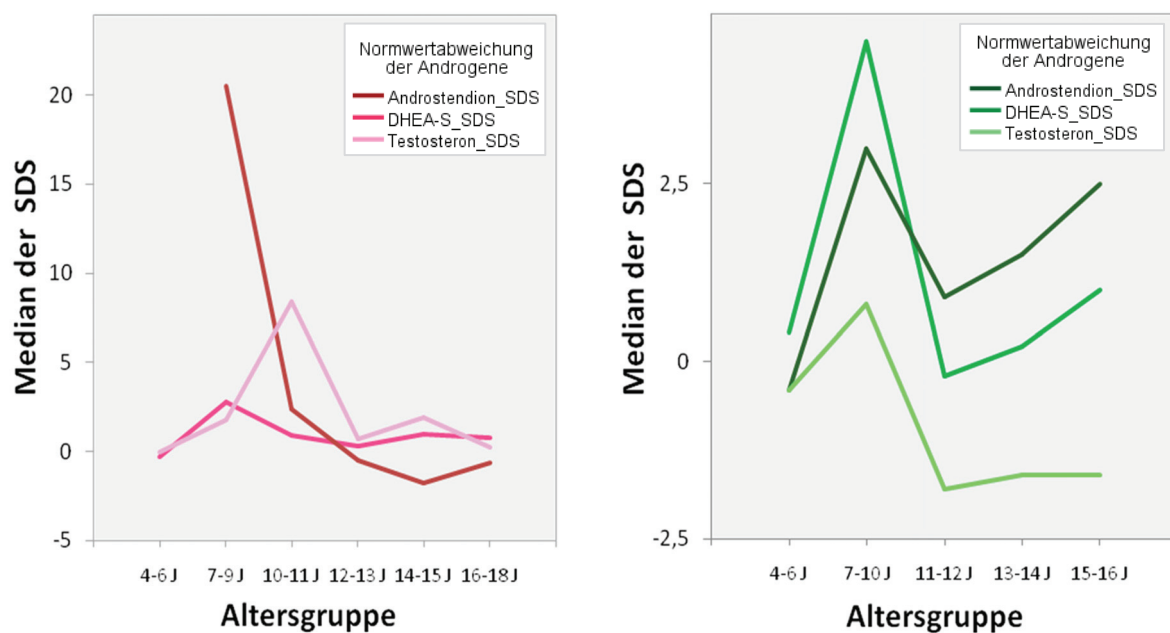
**Tabelle 5.31. Testosteron- Konzentration innerhalb der Jungengruppe**

Alter (Jahre)	N	Testosteron SDS (QA)
4-6	11	-0,4 (7,6)
7-10	12/13	+0,8 (3,9)
11-12	10	-1,8 (0,5)
13-14	6	-1,6 (2,2)
15-16	4	-1,6 (1,7)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Während der Zeit der Adrenarche (7.-10. LJ) mit erhöhten DHEA-S- und Androstendion-Werten lagen die Testosteronspiegel überwiegend im Normbereich (vgl. Tabelle 5.29-5.31). Einzelne Knaben erreichten dennoch Maximalkonzentrationen von bis zu +17,8 SDS (4 Jahre) bzw. +24,2 SDS (7 Jahre) und überschritten somit den altersgerechten Normwert um ein Vielfaches.

Im Gegensatz dazu blieben die Testosteronspiegel zum Zeitpunkt des physiologischen Pubertätsbeginns (12.-13. LJ) sowie in deren Verlauf deutlich unterhalb der durchschnittlichen Plasmakonzentration gesunder Vergleichsgruppen.



**Abb. 5.8.; 5.9. Normwertabweichung der Androgenkonzentrationen innerhalb der verschiedenen Altersgruppen, getrennt nach Geschlecht.**

Angabe als Gruppenmedian (links: weiblich, rechts: männlich)

Am deutlichsten äußerte sich die überschießende Androgensekretion beim Androstendion, welches v.a. bei den präpubertären Mädchen massiv erhöht war (vgl. Abb. 5.8). Im Pubertätsverlauf beruhte der Hyperandrogenismus der weiblichen Untersuchungsgruppe hauptsächlich auf gesteigerten Testosteron-Konzentrationen.

Testosteron als essentielles Hormon der männlichen pubertären Reifung war dagegen bei den Knaben ab dem 11. LJ, im Vergleich zur Altersnorm, fast durchgängig erniedrigt messbar (vgl. Abb. 5.9). Dagegen lagen die Androstendionspiegel der älteren Jungen im Median weiterhin deutlich über dem gesunden Durchschnitt.

**Tabelle 5.32. Pubesstadien innerhalb der Mädchengruppen (nach Tanner)**

Alter (Jahre)	N	Pubesstadien nach Tanner				
		P1	P2	P3	P4	P5
4-6	11	11	0	0	0	0
7-9	13	12	1	0	0	0
10-11	9/10	5	2	2	0	0
12-13	6	2	0	3	1	0
14-15	4	0	0	0	4	0
16-18	2	0	0	0	1	1

Angabe der Anzahl an Kindern, die innerhalb der jeweiligen Altersgruppe das entsprechende Pubesstadium bereits ausgeprägt hatten. N: Anzahl auswertbarer Fälle

Referenzbereich: P1: präpubertär; P2: 9-13,5 J.; P3: 9,5-14 J.; P4: 10,5-15,5 J.; P5: ab 15. LJ  
(Tanner 1962, Marshall und Tanner 1969)

Durch den Anstieg der adrenalen Androgene (DHEA-S, Androstendion) kommt es ca. 6-12 Monaten nach der Adrenarche zur Ausbildung der ersten Pubesbehaarung (Einteilung nach Tanner). Innerhalb der von uns untersuchten Fallgruppe gab es diesbezüglich nur diskrete Auffälligkeiten (vgl. Tabelle 5.32).

Während die jüngsten Mädchen (4.-6. LJ) noch eine vollständig präpubertäre Pubesbehaarung zeigten, gab es in der Gruppe der 7-9- Jährigen eine einzelne Patientin (8 Jahre), die eine für ihr Alter frühnormale Reife (P2) aufwies. Angesichts ihrer ebenfalls erhöhten Androgenspiegel lag hierbei eine überschießende Adrenarche vor.

Auch in der folgenden Altersgruppe (10.-11. LJ) waren moderate Akzelerationen im Bereich der oberen Norm erkennbar (P3 im Alter von 10 bzw. 11 Jahren).

Eine leichte Entwicklungsverzögerung ließ sich dagegen noch bei zwei Mädchen mit P1 im Alter von 12 bzw. 13 Jahren verzeichnen, während alle anderen Patientinnen dieser Gruppe die Pubarche bereits vollzogen hatten.

Mit 14-15 Jahren war bei allen Mädchen ein Pubesstadium 4 ausgeprägt, was dem altersgerechten Normbereich entsprach. Mit dem Stadium P5 nimmt die Pubesbehaarung die voll-



ständige Ausprägung einer erwachsenen Frau an, welche eine der zwei 17- Jährigen bereits erreicht hatte.

**Tabelle 5.33. Pubesstadien innerhalb der Jungengruppe (nach Tanner)**

Alter (Jahre)	N	Pubesstadien nach Tanner				
		P1	P2	P3	P4	P5
4-6	11	11	0	0	0	0
7-10	13	13	0	0	0	0
11-12	10	6	2	1	1	0
13-14	6	0	1	4	1	0
15-16	4	0	0	1	2	1

Angabe der Anzahl an Kindern, die innerhalb der jeweiligen Altersgruppe das entsprechende Pubesstadium bereits ausgeprägt hatten. N: Anzahl auswertbarer Fälle

Referenzbereich: P1: präpubertär; P2: 10-14 J.; P3: 11-15 J.; P4: 12-16 J.; P5: ab 15,5 J.

(Tanner 1962, Marshall und Tanner 1970)

Zum Zeitpunkt des physiologischen Pubertätsbeginns bei den Knaben - zwischen dem 11.-12. Lebensjahr - zeigte sich die Spannweite der Stadienausprägung bereits sehr groß (P1-P4) (vgl. Tabelle 5.33). Dabei waren die Stadien P3 und P4 bei den beiden jeweils 12- Jährigen als frühnormal, verglichen mit dem Durchschnitt der Normalpopulation, zu werten. Der Patient mit Pubesbehaarung im Stadium 4 wies zudem hohe adrenale Androgenkonzentrationen auf (Androstendion +2,4 SDS und DHEA-S +3,6 SDS). Gleichzeitig lag sein Hodenvolumen mit 2 ml noch im präpubertären Bereich.

Ab dem Alter von 13 Jahren verlief die Entwicklung im Normbereich.

## 5.7. Genitalreifung

**Tabelle 5.34. Uterusgröße innerhalb der Mädchengruppe**

Alter (Jahre)	N	UV SDS (QA)
4-6	7/11	-0,3 (2,5)
7-9	4/13	-1,3 (1,9)
10-11	4/10	-0,5 (1,2)
12-13	2/6	-1,3; +0,9
14-15	3/4	-5,1; +2,2; +3,1
16-18		k.A.

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Für die Gruppe der 16-18- Jährigen lagen keine Messwerte vor. UV: Uterusvolumen, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle, k.A.: keine Angabe

Insgesamt verlief die Entwicklung des Uterusvolumens (UV) altersgerecht, wenngleich die Messwerte einzelner Patienten z.T. im Grenzbereich - verglichen mit der Normalpopulation – lagen (vgl. Tabelle 5.34).

Lediglich die Gruppe der 7-9- Jährigen wies vermehrt unterdurchschnittliche Ergebnisse auf, wobei es sich jedoch nur um 4 Patientinnen mit auswertbaren Messwerten handelte. In der späten Pubertät (14-15 Jahre) deutete sich bei zwei von drei untersuchten Mädchen wiederum eine Tendenz zu erhöhten Uterusvolumina an.

**Tabelle 5.35. Gonadale Reifung – Ovarialvolumina innerhalb der Mädchengruppe**

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>N</b>	<b>OV_SDS (QA)</b>
4-6	9/11	+1,0 (1,7)
7-9	8/13	+1,1 (1,7)
10-11	5/10	-0,5 (3,8)
12-13	4/6	+1,3 (4,6)
14-15	3/4	-0,8; +7,9; +9,2
16-18		k.A.

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Für die Gruppe der 16-18- Jährigen lagen keine Messwerte vor. OV: Ovarialvolumen, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle, k.A.: keine Angabe

Insgesamt waren in unserer weiblichen Klientel überdurchschnittliche Gonadalvolumina (OV) nachweisbar (vgl. Tabelle 5.35). Zum erwarteten Pubertätsbeginn lag das Ovarialvolumen der 10-11- Jährigen wiederum innerhalb des altersgerechten Normbereichs. In den folgenden Altersgruppen ließ sich trotz relativ geringer Fallzahl bereits eine Tendenz zu Messwerten deutlich oberhalb der altersentsprechenden Norm erkennen.

**Tabelle 5.36. Reifungsretardierung des inneren Genitale im Verhältnis zum jeweiligen Pubertätsstadium (nach Tanner)**

<b>Bruststadium (nach Tanner)</b>	<b>N</b>	<b>OV_SDS (QA)</b>	<b>N</b>	<b>UV_SDS (QA)</b>
<b>B1</b>	15/26	+1,0 (1,6)	12/26	-0,75 (1,7)
<b>B2</b>	4/4	-0,2 (2,3)	4/4	-0,55 (1,3)
<b>B3</b>	4/6	+4,25 (8,0)	3/6	-5,1; -0,9; -3,1
<b>B4</b>	1/2	+7,9	1/2	+2,2
<b>B5</b>				

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. Für das Tannerstadium B5 lagen keine vollständigen Daten bzgl. der Gonadalvolumina vor. OV: Ovarialvolumen, UV: Uterusvolumen, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Auch bezogen auf den pubertären Entwicklungsstand - indem die Normwertabweichung der Gonadalvolumina zur Ausprägung des entsprechenden Bruststadiums nach Tanner in Beziehung gesetzt wurde - zeigten sich ähnliche Abweichungen von der Norm, wie bereits im altersbezogenen Vergleich (siehe Tabelle 5.34 bis 5.36). Diese differenzierte Unterteilung er-

folgte, um den Einfluss etwaiger Tempostörungen der pubertären Reifung auf Akzelerationen beim Ovarialvolumen bzw. der Retardierung beim Uterusvolumen zu minimieren.

**Tabelle 5.37. Gonadale Reifung der Jungen – Hodenvolumina innerhalb der Jungengruppe**

Alter (Jahre)	N	HV_SDS (QA)
4-6	11	+0,5 (2,0)
7-10	13	+0,5 (0,8)
11-12	9/10	-0,2 (1,0)
13-14	6	-0,9 (1,2)
15-16	4	+0,7 (1,9)

Angabe als Gruppenmedian mit Quartilenabstand. HV: Hodenvolumen, SDS: Normwertabweichung, QA: Quartilenabstand, N: Anzahl auswertbarer Fälle

Im Median zeigte sich das Hodenvolumen (HV) innerhalb der gesamten männlichen Untersuchungsgruppe altersentsprechend bis leicht unterdurchschnittlich(vgl. Tabelle 5.37).

## 5.8. Korrelationen

Im Rahmen der Fragestellung dieser Arbeit wurden einzelne Parameter mit Hilfe statistischer Tests auf Korrelationen untereinander überprüft. Die folgende Tabelle zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Daten aus den Korrelationsanalysen, auf welche in der anschließenden Diskussion im Einzelnen näher eingegangen wird (vgl. Tabelle 5.38).

**Tabelle 5.38. Prüfung auf Korrelation zwischen verschiedenen Parametern in ausgewählten Gruppen**

Parameter	Gruppe	Prüfgröße bzw. CC	p-Wert
KL_SDS - TH_SDS	UG	0,22 *	<b>0,043</b>
KL_SDS - AW	UG	127,5 °	<b>0,001</b>
KL_SDS – GG_SDS/GL_SDS	UG	-0,06/ 0,07 *	0,6/ 0,55
AW - Geschlecht	UG	$\chi^2=2,05^a$	0,15
AW– Symmetrie der Retard.	UG	$\chi^2=6,47^a$	<b>0,01</b>
KG_SDS - KA	m: gesamt	0,54 *	<b>0,001</b>
BMI_SDS – AW	w: gesamt	82,5 °	<b>0,002</b>
BMI_SDS – GG_SDS/GL_SDS	UG	0,003/ -0,017 *	0,98/ 0,88
NBZ – GG_SDS/GL_SDS	UG	0,07/ -0,09 *	0,55/ 0,41
NI – GG_SDS/GL_SDS	UG	0,01/ -0,01 *	0,92/ 0,95
HbA1c – GG_SDS/GL_SDS	UG	-0,17/ -0,1 *	0,13/ 0,38
HbA1c – GG_SDS/GL_SDS	w: gesamt	-0,35/ -0,04 *	<b>0,025/ 0,78</b>

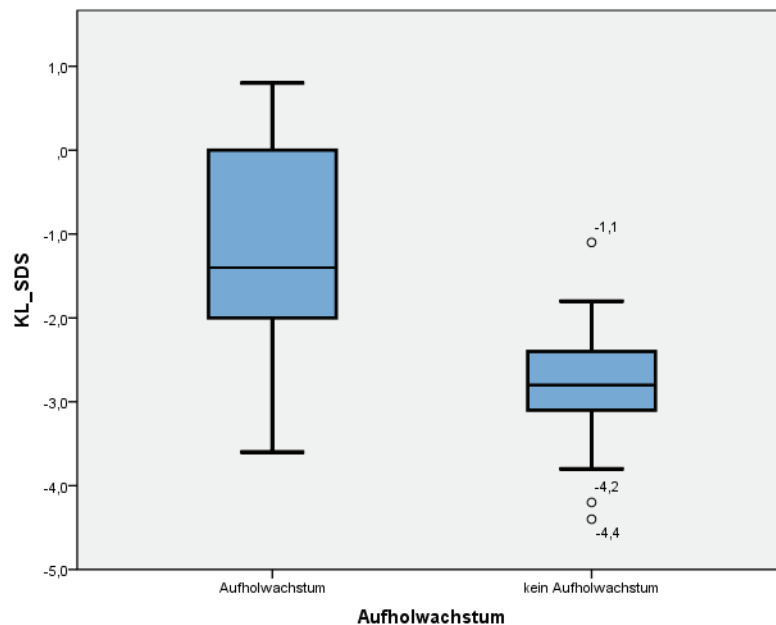
Parameter	Gruppe	Prüfgröße bzw. CC	p-Wert
KA - Geschlecht KA – GG_SDS/GL_SDS	UG	814 °	0,55
	m: gesamt	-0,15/ 0,12 *	0,34/ 0,48
	w: gesamt	0,2/ 0,04 *	0,22/ 0,82
FSH_SDS – GG_SDS/GL_SDS	w: gesamt	-0,19/ -0,12 *	0,1/ 0,28
	w: 10-11 J.	0,61/ 0,43 *	0,2/ 0,3
	w: 12-13 J.	-0,18/ 0,56 *	0,74/ 0,25
	w: 14-15 J.	-0,8/ 0,0 *	0,2/ 1,0
	m: gesamt	0,14/ 0,03 *	0,39/ 0,85
	m: 11-12 J.	-0,01/ -0,23 *	0,98/ 0,55
	m: 13-14 J.	0,57/ 0,11 *	0,31/ 0,86
	m: 15-16 J.	0,4/ 0,4 *	0,6/ 0,6
LH_SDS – GG_SDS/GL_SDS	w: gesamt	-0,05/ 0,09 *	0,67/ 0,46
	w: 10-11 J.	0,56/ 0,18 *	0,12/ 0,64
	w: 12-13 J.	0,09/ 0,49 *	0,86/ 0,32
	w: 14-15 J.	-0,8/ 0,0 *	0,2/ 1,0
	m: gesamt	0,03/ 0,01 *	0,85/ 0,97
	m: 11-12 J.	-0,17/ -0,08 *	0,65/ 0,83
	m: 13-14 J.	0,87/ 0,3 *	0,05/ 0,62
	m: 15-16 J.	0,4/ 0,4 *	0,6/ 0,6
DHEA-S_SDS – GG_SDS/GL_SDS	w: 4-6 J.	-0,22/ -0,63 *	0,53/ 0,49
	w: 7-9 J.	-0,37/ 0,06 *	0,36/ 0,89
	w: 10-11 J.	-0,23/ -0,89 *	0,51/ <b>0,003</b>
	m: 4-6 J.	-0,13/ 0,23 *	0,71/ 0,56
	m: 7-10 J.	-0,28/ -0,06 *	0,36/ 0,85
	m: 11-12 J.	-0,14/ 0,99 *	0,79/ <b>0,001</b>
Testo_SDS – GG_SDS/GL_SDS	w: gesamt	0,11/ -0,05 *	0,51/ 0,75
	w: 4-6 J.	0,11/ -0,3 *	0,77/ 0,40
	w: 7-9 J.	0,03/ -0,24 *	0,93/ 0,54
	w: 10-11 J.	0,2/ -0,31 *	0,63/ 0,45
	w: 12-13 J.	0,72/ 0,34 *	0,17/ 0,57
	w: 14-15 J.	0,8/ 0,8 *	0,2/ 0,2

Parameter	Gruppe	Prüfgröße bzw. CC	p-Wert
Testo_SDS – GG_SDS/GL_SDS	m: gesamt	-0,03/ -0,04 *	0,85/ 0,79
	m: 4-6 J.	-0,52/ -0,5 *	0,12/ 0,18
	m: 7-10 J.	0,18/ -0,17 *	0,57/ 0,61
	m: 11-12 J.	0,16/ 0,59 *	0,66/ 0,09
	m: 13-14 J.	0,76/ -0,05 *	0,13/ 0,94
	m: 15-16 J.	0,2/ 0,2 *	0,8/ 0,8
HV_SDS – KA  HV_SDS – GG_SDS/GL_SDS	m: 11-12 J.	-0,06 *	0,87
	m: 13-14 J.	0,88 *	<b>0,022</b>
	m: 15-16 J.	1,0 *	<b>0,01</b>
	m: gesamt	0,22/ 0,09 *	0,21/ 0,26
	m: 11-12 J.	0,03/ -0,07 *	0,94/ 0,86
	m: 13-14 J.	0,29/ -0,2 *	0,64/ 0,74
	m: 15-16 J.	0,4/ 0,4 *	0,6/ 0,6
OV_SDS – GG_SDS/GL_SDS	w: gesamt	0,26/ -0,16 *	0,18/ 0,41
	w: 10-11 J.	0,7/ -0,1 *	0,19/ 0,87
	w: 12-13 J.	0,4/ -0,11 *	0,6/ 0,9
	w: 14-15 J.	1,0/ 0,5 *	<b>0,001/ 0,67</b>
UV_SDS – GG_SDS/GL_SDS	w: gesamt	-0,14/ -0,01 *	0,56/ 0,96
	w: 10-11 J.	0,4/ 0,0 *	0,6/ 1,0
	w: 12-13 J.	k. A. (da n= 2)	
	w: 14-15 J.	0,5/ -0,5 *	0,67/ 0,67

Prüfgröße bzw. Korrelationsmaß sind abhängig vom verwendeten statistischen Test: 1. Korrelationskoeffizient (CC) nach Spearman (\*) beschreibt Richtung und Stärke des Zusammenhangs, d.h. wenn  $p < 0,05$  besteht eine signifikante Korrelation zwischen den geprüften Parametern 2. Annahme der Alternativhypothese H1 beim Mann-Whitney-U-Test (°), wenn  $p < 0,05$ , d.h. die Stichproben unterscheiden sich signifikant voneinander, 3. Annahme der Alternativhypothese H1 beim Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson (°), wenn  $p < 0,05$ , d.h. es besteht eine Abhängigkeit zwischen den geprüften Parametern.

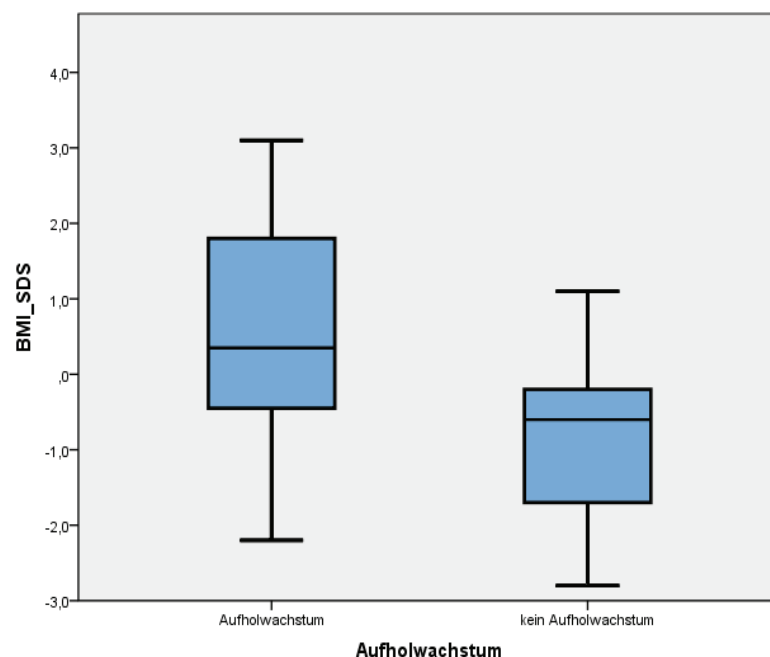
**signifikant ( $p \leq 0,05$ ); nicht signifikant ( $p \geq 0,05$ )**

SDS: Normwertabweichung, UG: Untersuchungsgruppe, CC: Korrelationskoeffizient, w: weiblich, m: männlich, J.: Jahre, GG: Geburtsgewicht, GL: Geburtslänge, KG: Körpergewicht, KL: Körperlänge, TH: Target Height, BMI: Body Mass Index, NBZ: Nüchternblutzucker, NI: Nüchterninsulin, KA: Knochenalter, Ö: Östradiol, FSH: Follikelstimulierendes Hormon, LH: Luteotropes Hormon, DHEA-S: Dehydroepiandrosteronsulfat, Testo: Testosteron, AW: Aufholwachstum, HV: Hodenvolumen, k. A.: keine Angabe



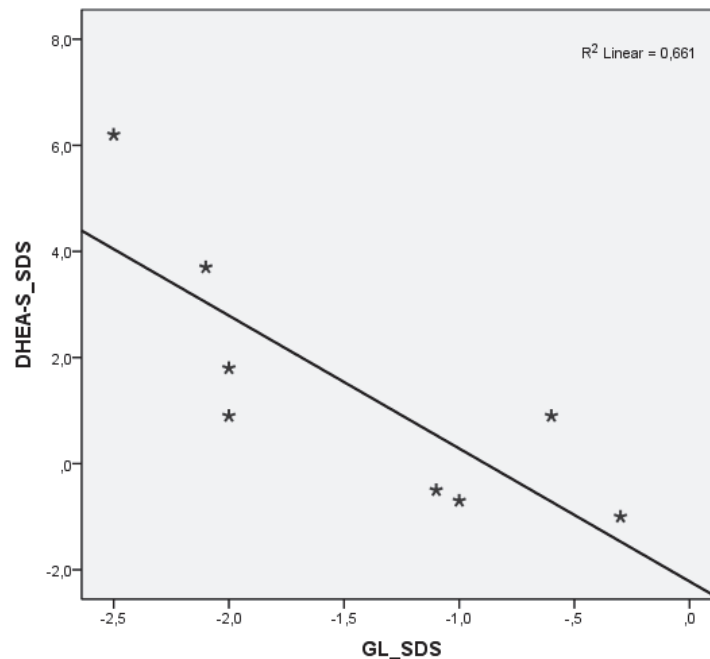
**Abb. 5.10. Körperlängenretardierung (KL\_SDS) in Abhängigkeit vom stattgehabten bzw. fehlenden Aufholwachstum bei ehemaligen SGA- Kindern**

Eine Korrelation zwischen der aktuellen Körperlänge und einem stattgehabten Aufholwachstum ist anhand der Graphik (Abb. 5.10) deutlich erkennbar ( $p=0,001$ ). Zwar war bei unseren ehemaligen SGA- Patienten sowohl mit als auch ohne Aufholwachstum keine altersentsprechende Körpergröße zu verzeichnen (KL\_SDS weiterhin stark retardiert), jedoch erreichten Kinder mit Aufholwachstum signifikant geringere Normwertabweichungen (-1,4 SDS) als jene ohne (-2,8 SDS).



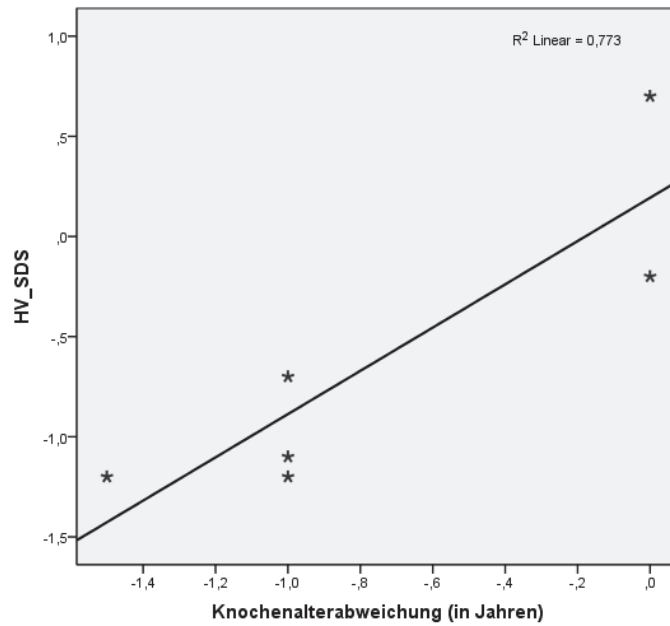
**Abb. 5.11. Normwertabweichung des BMI (BMI\_SDS) in Abhängigkeit vom Aufholwachstum bei den weiblichen SGA- Patienten**

Der Body Mass Index lag innerhalb der weiblichen Gruppe insgesamt zwar im normalen Schwankungsbereich, jedoch waren signifikant unterschiedliche Werte in Abhängigkeit vom Aufholwachstum zu erkennen ( $p=0,002$ ) (vgl. Abb. 5.11). So zeigten Patientinnen mit Aufholwachstum eine mediane Normwertabweichung des BMI von  $+0,4$  SDS, verglichen mit denen ohne Kompensation ihrer Längenretardierung ( $-0,6$  SDS).



**Abb. 5.12. Korrelation zwischen Retardierung der Geburtslänge (GL\_SDS) und Normwertabweichung des DHEA-S (DHEA-S\_SDS) bei den 10-11-jährigen Mädchen**

Anhand der Graphik (Abb. 5.12) wird deutlich, dass innerhalb einzelner Mädchengruppen (z.B. 10-11-Jährige) eine signifikante Korrelation im Sinne einer indirekten Proportionalität zwischen dem Maß der Geburtslängenretardierung (GL\_SDS) und der Normwertabweichung des DHEA-S (DHEA-S\_SDS) bestand. Eine intrauterine Wachstumsrestriktion war demnach bei diesen Kindern eng mit überdurchschnittlichen Konzentrationen der adrenalen Androgene verbunden.



**Abb. 5.13. Zusammenhang zwischen innerer Reifungsretardierung (KA) und Gonadengröße (HV) bei ehemaligen SGA- Knaben während der Pubertät (13.-14. Lebensjahr)**

Zum Zeitpunkt der Pubertät wies die Mehrheit der von uns untersuchten Jungen eine deutliche Retardierung des Knochenalters auf. Die Graphik (Abb. 5.13) veranschaulicht dabei die Korrelation zwischen dieser inneren Reifungsretardierung und der unterdurchschnittlichen Gonadengröße (HV\_SDS) der Knaben im pubertären Alter (13.-14. LJ).



## 6. Diskussion

Bei Kindern, die bei Geburt in die Kategorie Small- for- Gestational- Age (SGA) fallen, können während des gesamten Lebens Veränderungen und Probleme auftreten, welche sich auf eine Störung der fetalen Programmierung zurückführen lassen.

Prinzipiell handelt es sich hierbei um eine Reaktion auf ein gestörtes intrauterines Milieu, wobei Beeinträchtigungen des fetalen Wachstums als äußerst sensibler Indikator gelten.

Es kommt in diesem Fall zur Aktivierung von Adaptationsprozessen, die zur Überlebenssicherung in utero dienen und deshalb primär positiv sind (Beinder 2008). Man geht davon aus, dass es im Rahmen der fetalen Programmierung zu epigenetischen und molekularbiologischen Veränderungen des Genoms kommt, so dass für bestimmte Organfunktionen nicht nur die ererbte genetische sondern auch die prä- und perinatal erworbene Disposition bzw. Umweltfaktoren verantwortlich zu machen sind (Dunger et al. 2006). Hierbei können das Muster und der Zeitablauf der Expression von Schlüsselgenen, die Signaltransduktion sowie Zell- Zell-Interaktion maßgeblich verändert werden (Dunger et al. 2006).

Verbessern sich nach Geburt jedoch die Lebensbedingungen, können die in der Risikosituation entstandenen Adaptationsprozesse deletär wirken (Beinder 2008). Die Funktionsweise von Organen bzw. die Reaktion auf äußere Umstände kann dadurch dauerhaft beeinträchtigt werden. So verbindet man die Entwicklung von

- Adipositas
- Hypertonie
- Diabetes mellitus Typ 2
- Hypertensive Nephropathie und Niereninsuffizienz (Hughson et al. 2003)

mit Veränderungen im Rahmen der fetalen Programmierung (Beinder 2008).

Diese Erkenntnisse haben zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis von chronischen Erkrankungen mit bereits bekannter multifaktorieller Genese geführt, welche unter diesem Aspekt neu betrachtet und bewertet werden müssen.

### 6.1. Charakteristika der Patientenklientel

Nach Anwendung aller Ein- bzw. Ausschlusskriterien konnten die Daten von 89 Patienten zwischen 4 und 17 Jahren zur Analyse verwendet werden, welche nach Geschlecht und Alter in 11 Gruppen eingeteilt wurden (vgl. Abb. 5.1). Die relativ hohe Anzahl der Gruppen führte

zu teils geringen Fallzahlen innerhalb der verschiedenen Altersgruppen, v.a. bei den älteren Kindern. Diese Einteilung war jedoch notwendig, um die unterschiedlichen Entwicklungsabschnitte (Kleinkindalter, Adrenarche, Pubertät) voneinander abzugrenzen und besser vergleichbar zu machen. Das Überwiegen der präpubertären Gruppen ist u.a. dadurch bedingt, dass sich die älteren Patienten mit Kleinwuchssymptomatik häufig bereits außerhalb des therapeutischen Zeitfensters befinden und seltener in der Sprechstunde vorstellig werden.

Bei der Auswertung wurden die verschiedenen Altersgruppen im Querschnitt analysiert, jedoch auch über die Gruppengrenzen hinweg im gesamten Reifungsverlauf betrachtet, da sonst keine Beurteilung von Entwicklungsschritten möglich gewesen wäre.

Es ist außerdem zu berücksichtigen, dass nicht für jeden untersuchten Parameter jeweils die Daten der gesamten Gruppe zur Verfügung standen, sondern teilweise nicht durchgeführte bzw. nicht eindeutig beurteilbare Messungen und Untersuchungen zu Einschränkungen bei der Auswertung und Interpretation führten.

Das Patientenkollektiv teilte sich fast symmetrisch in 44 männliche und 45 weibliche Fälle. Eine Geschlechtspräferenz hinsichtlich der SGA- Diagnose, wie in der Studie von Dietz und Strauss (Strauss und Dietz 1998) beschrieben, ließ sich in unserer Untersuchung nicht beurteilen, denn die Auswahl der einzelnen Patienten erfolgte nicht zufällig, sondern gezielt als sogenannte negative Selektion anhand der Geburtsmaße aus der Patientenklientel der Endokrinologischen Sprechstunde der Kinderklinik des Universitätsklinikums Jena.

## **6.2. Körpermaße zur Geburt und genetisches Wachstumspotential bei Patienten mit Small- for- Gestational- Age- Syndrom (SGA)**

### **6.2.1. Geburtsmaße**

Von Seiten der Geburtshelfer und Neonatologen wird üblicherweise von einem SGA- Syndrom gesprochen, wenn das Geburtsgewicht (GG) und/oder die Geburtslänge (GL) unterhalb der 10. gestationsbezogenen Perzentile liegt (Coomarasamy et al. 2002, Wollmann 1998). In Deutschland hat sich dafür die Anwendung der Perzentilen nach Voigt durchgesetzt. Bei dieser Definition eines SGA- Syndroms werden auch gesunde, jedoch etwas kleinere Kinder mit erfasst (d.h. Fetal Growth Restriktion).

Männliche und weibliche Patienten in der von uns untersuchten Klientel unterschieden sich nicht signifikant im Ausmaß ihrer Geburtsmaßretardierung (GL\_SDS:  $p=0,82$ ; GG\_SDS:

$p=0,71$ ), ersichtlich an den gleichen Normwertabweichungen (SDS) bei GG und GL (vgl. Tabelle 5.2). Dieses Ergebnis unterscheidet sich von anderen Studien, die eine stärkere Retardierung der Mädchen fanden (Zisk et al. 2010), und ist am ehesten auf die Selektionierung unseres Patientengutes zurückzuführen.

Je nachdem, ob bei Geburt beide Größenmaße beeinträchtigt sind oder v.a. das GG betroffen ist, wird von einer symmetrischen oder asymmetrischen Retardierung gesprochen.

In unserer Untersuchung wies die Mehrzahl der Patienten (89 %) eine Retardierung ihres GG <10. Perzentile auf, was verschiedenen Studien zufolge bei ehemaligen SGA-Kindern zu erwarten ist (Barker 1997, Woelfle 2008, Bryan und Hindmarsh 2006). Gleichzeitig lagen 83 % der untersuchten Patienten auch mit der GL unterhalb der 10. Perzentile. Damit waren bei den meisten Kindern (72 %) beide Geburtsmaße von einer ähnlich starken Retardierung (<10. P.) betroffen. In unserer Klientel überwogen also, laut Definition (Rosso und Winick 1974), die symmetrisch retardierten Kinder (vgl. Tabelle 5.5). Lediglich bei 17 % der Patienten fand sich eine asymmetrische Verminderung der Geburtsmaße, d.h. dass das GG im Verhältnis zur GL stärker betroffen war. Der hohe Anteil an symmetrisch Retardierten in unserem Patientengut ist v.a. dadurch zu erklären, dass diese Kinder überdurchschnittlich häufig in der endokrinologischen Sprechstunde vertreten sind, da eine symmetrische Retardierung meist ein Ausbleiben des Aufholwachstums (AW) und somit einen persistierenden Kleinwuchs (KW) nach sich zieht (Wollmann 1998). Dementsprechend ließ sich mittels Chi-Quadrat-Test eine signifikante Abhängigkeit zwischen den Merkmalen Symmetrie/Asymmetrie und dem Vorliegen bzw. Fehlen eines Aufholwachstums nachweisen ( $p=0,01$ ).

Auch zeigte sich in unserer Untersuchung, dass die GL mit  $-2,0$  SDS im Gesamtgruppen-Median geringgradig stärker retardiert war als das GG mit  $-1,8$  SDS, was nicht den Ergebnissen anderer Autoren entspricht. So fand z.B. die Gruppe um Dorn et. al bei ehemaligen SGA-Kindern eine stärkere Retardierung des GG gegenüber der GL (Dorn und Robel-Tillig 2011). Auf das Aufholwachstum und die Körperlängenentwicklung aller von uns untersuchten Patienten wird an anderer Stelle noch genauer eingegangen (siehe unten).

### **6.2.2. Frühgeburtlichkeit**

Der Anteil der Frühgeburtlichkeit (>34. bis <38. SSW) lag in unserer Klientel bei 6 % (vgl. Tabelle 5.1). Dies entspricht weitgehend dem Durchschnitt der gesunden deutschen Vergleichspopulation mit 5,8 % (Menon 2008). Ein erhöhter Anteil an Frühgeburtlichkeit unter wachstumsretardiert geborenen Kindern ist bekannt (Gluckman und Hanson 2006, Gardosi

2006, Lackman et al. 2001) und im Allgemeinen mit dem gemeinsamen Hauptrisikofaktor der uteroplazentaren Insuffizienz und einer daraus folgenden vorzeitigen Wehentätigkeit erklärbar (Gardosi 2006). Diese erhöhte Inzidenz ließ sich in der vorliegenden Studie nicht nachweisen, da ein Teil der Frühgeburten ( $\leq 34$ . SSW) bereits initial ausgeschlossen worden waren. Der Einfluss der Frühgeburtslichkeit auf die pubertäre Entwicklung wurde von uns nicht weiter untersucht.

### **6.2.3. Zielgröße/ Target Height (TH)**

Die Target Height (TH) gibt Aufschluss über das genetische Wachstumspotential eines Kindes und lässt in seiner Abweichung von der Altersnorm Rückschlüsse auf den Einfluss der elterlichen Körperlänge hinsichtlich der prognostischen Endgröße ihres Nachwuchses zu.

Der Median der TH\_SDS innerhalb der gesamte Untersuchungsgruppe (-0,8 SDS) zeigte, dass die Elterngröße der SGA- Population zwar einen sichtbar negativen Einfluss auf die aktuelle Körperlänge ihrer Kinder ausübt, jedoch mit einem Korrelationskoeffizienten von  $CC = 0,22$  lediglich ein diskreter kausaler Zusammenhang zwischen beiden Parametern bestand ( $p = 0,04$ ) (vgl. Tabelle 5.6). In der von uns untersuchten Klientel lag keine familiäre KW- Belastung vor (vgl. Tabelle 5.7 und 5.8).

Bereits initial wurden Patienten, deren Eltern eine gewisse Mindestgröße nicht erfüllten, von der Untersuchung ausgeschlossen ( $< 155$  cm für Mütter,  $< 168$  cm für Väter). Dies kann wiederum der Grund dafür sein, dass sich die Mehrzahl unsere Kinder in ihrer Zielgrößenabweichung (TH\_SDS) deutlich von den Ergebnissen anderer Studien unterschieden, bei denen die TH\_SDS von SGA- Geborenen mehr als doppelt so retardiert war gegenüber jener der Vergleichspopulation (Dorn und Robel-Tillig 2011).

Die relativ geringe Zielgrößenabweichung unserer Patienten legt nahe, dass die deutliche Retardierung ihrer aktuellen KL nicht vorrangig auf die genetische Komponente zurückzuführen ist, sondern zusätzlich andere Einflussfaktoren, wie z.B. die Retardierung des Knochenalters bzw. ein fehlendes AW berücksichtigt werden müssen.

An dieser Stelle war z.B. die Wachstumsretardierung der 7-9- jährigen Mädchen beeindruckend, welche trotz geringer TH- Abweichung eine starke Retardierung bei der KL aufwiesen (vgl. Tabelle 5.7). Zwar lag in dieser Gruppe ebenfalls eine leichte KA-Retardierung (vgl. Tabelle 5.16), im Sinne einer moderaten konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV), vor, jedoch kann auch dies den ausgeprägten Kleinwuchs nicht hinreichend erklären

(CC= -0,14; p= 0,68). Hier muss in erster Linie von einem signifikanten Einfluss des fehlenden suffizienten Aufholwachstums bis hin zum Zeitpunkt der aktuellen Messung ausgegangen werden (p= 0,007).

Auch die bei ähnlicher Zielgrößenabweichung deutlich größeren Retardierungswerte der Knaben bei der Körperlänge (KL\_SDS) veranschaulichten, noch prägnanter als bei den weiblichen Patienten, den geringen Einfluss der Elterngröße und somit der TH auf die aktuelle KL\_SDS (vgl. Tabelle 5.7 und 5.8).

### **6.3. Aktuelle Untersuchung: Größenentwicklung und metabolischer Zustand bei ehemals SGA- geborenen Kindern**

#### **6.3.1. Aktuelle Körperlänge und Aufholwachstum**

Eine Retardierung der Körperlänge (KL) von  $< -2,0$  SDS beschreibt allgemein eine Lage außerhalb des normalen Schwankungsbereiches (entspricht ca. 95 % der Normalpopulation). Ab einer Körperlänge unterhalb der 3. altersbezogenen Perzentile spricht man von einem Kleinwuchs (Koletzko 2007). Dies war angesichts der medianen KL\_SDS von  $-2,4$  SDS innerhalb der Gesamtgruppe bei einem Großteil der von uns untersuchten Patienten der Fall; wobei die Geschlechter sowie die verschiedenen Altersgruppen dabei differenziert betrachtet werden müssen (vgl. Tabelle 5.9).

Die Phase unmittelbar vor der Pubertät ist als Ausgangsbasis für den pubertären Wachstumsschub entscheidend für die spätere Endgröße (de Ridder et al. 2008, Gasser et al. 2001b). Hier zeigten sich bei beiden Geschlechtern (7-9 - bzw. 7-10- Jährige) starke Abweichungen der KL von der altersentsprechenden Norm (vgl. Tabelle 5.10 und 5.11). In erster Linie ist die starke Normwertabweichung bei der KL dabei auf das fehlende Aufholwachstum (AW) zurückzuführen, was bei insgesamt 68 % aller von uns untersuchten Patienten der Fall war (vgl. Abb. 5.4 und 5.15). Dementsprechend fand sich ein signifikanter Unterschied bei der aktuellen KL\_SDS zwischen Kindern mit bzw. ohne AW, sowohl für die präpubertären Gruppen (Mädchen: p= 0,007, Jungen: p= 0,03) als auch innerhalb der gesamten Klientel (p= 0,001). Als Folge dieser starken präpubertären Größenretardierung ist zu erwarten, dass die genetische Zielgröße bei den meisten Patienten wahrscheinlich nicht erreicht wird, denn die Längenzunahme während der Pubertät hat, verschiedenen Studien zufolge, nur noch wenig Einfluss auf die prospektive Endgröße im Erwachsenenalter (Gasser et al. 2001b).

In der folgenden weiblichen Gruppe der 10-11- Jährigen zeigte sich bereits eine deutlich geringere Normwertabweichung der KL. Dies war, nach den Erkenntnissen verschiedener Quel-

len (Auchus und Rainey 2004, Largo 1993), bei einem Teil der Mädchen als Folge der Reifungsprozesse während der Adrenarche in den vorangegangenen Jahren zu verstehen (vgl. Tabelle 5.26 und 5.27). Einige Kinder dieser Gruppe verdankten ihre Annäherung an die Altersnorm wiederum dem nach Brandt et al. zu erwartenden pubertären Wachstumsschub (bei Mädchen zwischen dem 11.-12. LJ), denn fünf der Mädchen hatten mit einem Bruststadium  $> 2$  (nach Tanner) zum Untersuchungszeitpunkt den Beginn der Pubertät bereits vollzogen. Zumindest bei den älteren Patientinnen dieser Gruppe war dies als altersgerecht einzuschätzen. Jedoch fiel die pubertäre Längenzunahme bei den ehemaligen SGA-Kindern weitaus weniger prägnant aus als bei gesunden Gleichaltrigen, was sich an der immer noch starken medianen Retardierung der KL in dieser Altersgruppe zeigte und bereits in zahlreichen anderen Quellen nachgewiesen werden konnte (Woelfle 2008, Ibanez und de Zegher 2006).

Es gab jedoch auch Patientinnen, bei denen die pubertäre Reifung im Rahmen einer KEV verzögert einsetzte. Vor allem die 12-13-jährigen Mädchen wiesen hierdurch Spitzenwerte in der Retardierung auf (KA: -1,8 SDS; KL: -3,2 SDS; KG: -2,4 SDS) und blieben verstärkt hinter den gesunden Gleichaltrigen zurück (vgl. Tabelle 5.10 und 5.16). Hier zeigte sich der enge Zusammenhang zwischen der Retardierung von KA und aktueller KL, wie schon in anderen Arbeiten beschrieben (Stutte et al. 2009), (wobei beide Parameter jedoch nicht signifikant miteinander korrelierten:  $C = 0,37$ ;  $p = 0,32$ ).

Erst in der darauffolgenden Altersgruppe zeichnete sich ein pubertätsbedingter „zweiter Wachstumsschub“ nach vermutlich vorangegangener Reifungsverzögerung (siehe Gruppe der 12-13-Jährigen) ab und bewirkte bei den 14-15-Jährigen die deutlich geringere Normwertabweichung ihrer KL (-1,1 SDS), welche jedoch weiterhin unterhalb des gesunden Durchschnitts lag (vgl. Tabelle 5.10). Auch entsprechend positive Werte beim KA dieser Gruppe (+1,0 SDS) spiegelten den aktuellen Entwicklungsschub wieder (vgl. Tabelle 5.16). Jene Form von verspäteter Maturation ermöglicht eine verlängerte Ausschöpfung des präpubertären Wachstumspotentials, verkürzt und verringert jedoch entsprechend die Intensität der pubertären Wachstumsphase (Vizmanos et al. 2001). Die Endgröße bleibt davon weitgehend unbeeinflusst, womit für die meisten SGA-Patientinnen nur noch wenig Aussicht auf eine Körperlänge im altersgerechten Normbereich besteht (Gasser et al. 2001b).

Die älteste Mädchengruppe war leider nicht auswertbar und eine Abschätzung der weiteren Längenentwicklung nach dem 15. LJ demnach nicht möglich. Eine Fortführung des erkennbar positiven Trends ist zum Einen denkbar berücksichtigt man den Beitrag, den der verspätete pubertäre Wachstumsschub bei den älteren Mädchen noch zur Endgröße leistet (Sheehy et al.

2000). Allerdings wird die starke präpubertäre Retardierung dadurch nicht mehr vollständig aufgeholt werden können (Gasser et al. 2001a).

Bei den Knaben lag die Retardierung der Körpermaße in allen Altersgruppen weit unterhalb der Normgrenze, zeigte jedoch im Median keinen signifikanten Unterschied verglichen mit den weiblichen Altersgenossen (KL:  $p=0,2$ ; KG:  $p=0,8$ ). Auffällig war die hohe Konstanz der Retardierungswerte (SDS) über die Entwicklungsspanne von 12 Jahren, welche sich in den verschiedenen männlichen Altersgruppen widerspiegelte (vgl. Tabelle 5.11). Diese, trotz unterschiedlicher Wachstumsphasen, geringe Varianz bei den Jungen, im Gegensatz zu den Mädchen, wurde bereits von Autoren der Züricher Längsstudie beschrieben (Sheehy et al. 2002).

Sehr deutlich zeigte sich bei den von uns untersuchten Knaben auch die vielfach beobachtete präpubertäre Wachstumsrestriktion nach vorangegangener SGA- Diagnose (Ibanez und de Zegher 2006) (vgl. Tabelle 5.11). Dabei wirkte sich, im Einklang mit den Ergebnissen von Stutte et. al, die teils ausgeprägte innere Reifungsretardierung unserer männlichen Patienten zwischen 7 und 10 Jahren zusätzlich ungünstig auf die aktuelle Körperlänge aus (signifikante Korrelation zwischen KA und KL\_SDS:  $CC=0,5$ ;  $p=0,22$ ) (vgl. Tabelle 5.17). Zudem fanden Sheehy et. al, dass Jungen im Gegensatz zu Mädchen, trotz erheblicher Reifungsretardierung, kaum eine verbesserte Ausschöpfung ihres Wachstumspotenzials aufweisen und folglich nur einen moderaten pubertären Wachstumsschub erleben (Sheehy et al. 2000).

Der Pubertätsbeginn, ersichtlich am Hodenvolumen  $>3$  ml, erfolgte bei den meisten Patienten der männlichen Untersuchungsgruppe zwar altersgerecht (vgl. Tabelle 5.36), jedoch waren dafür die Konzentrationen an Testosteron in den entsprechenden Gruppen deutlich erniedrigt im Vergleich zur Norm (vgl. Tabelle 5.31). Dies wird bei ehemaligen SGA- Knaben häufig beobachtet (Cicognani et al. 2002) und kann sich demnach zusätzlich ungünstig auf das Knochen- bzw. Längenwachstum unserer Patienten ausgewirkt haben. Die Gruppen um Gasser bzw. Sheehy et. al fanden jedoch keinen signifikanten Einfluss der Sexualsteroiden auf das Längenwachstum.

Es ist zwar anzumerken, dass in unserer ältesten männlichen Gruppe das Wachstum mit 16 Jahren noch nicht vollständig abgeschlossen war, jedoch deuteten die Konstanz der KL-Normwertabweichung sowie die anhaltende Reifungsretardierung auf einen bleibenden KW bei den meisten Jungen hin. Auch andere Studien bestätigen, dass der pubertäre Wachstumsschub nach einer derart starken präpubertären Retardierung keine Körperlänge im gesunden Normbereich mehr bewirken kann (Gasser et al. 2001b).



Der Literatur zufolge zeigen fast 90 % aller mit dem SGA- Syndrom geborenen Kinder bis zum 2. (bzw. 4.) LJ ein Aufholwachstum (AW) (Menon 2006, de Ridder et al. 2008). Danach ist die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Kompensation der Längenretardierung deutlich geringer (McCowan et al. 1999).

Ein solches AW war in unserer Klientel jedoch lediglich bei insgesamt 32,5 % der Kinder – 40 % der Mädchen (16 Kinder) und 25 % der Jungen (10 Kinder) - zu verzeichnen (vgl. Abb. 5.5). Dies ist v.a. darauf zurückzuführen, dass die Vorstellung in der Sprechstunde in erster Linie zur Abklärung eines KW durch fehlendes AW geschah, was somit einer negativen Auslese unserer Patienten entsprach.

Insgesamt zeigten die Mädchen, verglichen mit ihren männlichen Altersgenossen, häufiger ein Aufholwachstum aus ähnlich retardierter Ausgangslage (GL\_SDS) heraus, wenngleich sie im Median der weiblichen Untersuchungsgruppe damit trotzdem keine altersentsprechende Körperlänge erreichten (vgl. Tabelle 5.7). Eine ähnliche Geschlechtspräferenz hinsichtlich eines stärkeren AW bei Mädchen, v.a. nach dem 2. LJ, wurde auch von der Gruppe um de Ridder beobachtet (de Ridder et al. 2008). Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und AW erwies sich in unserer Klientel jedoch als nicht signifikant ( $p=0,15$ ).

Laut verschiedener Angaben in der Literatur hat eine symmetrische Geburtsmaßretardierung einen eher ungünstigen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit eines Aufholwachstums (Wollmann 1998). Innerhalb unserer Untersuchungsgruppe konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen Symmetrie bei Geburt und einem späteren AW nachgewiesen werden ( $p=0,01$ ). Dabei führte eine symmetrische Restriktion der Geburtsmaße bei einer Mehrzahl der untersuchten Fälle (59 %) zum Ausbleiben des AW im Gegensatz zu 41 % der Fälle mit stattgehabtem AW (vgl. Abb. 5.4).

Von einem asymmetrischen KW spricht man, wenn bei Geburt das GG stärker retardiert ist als die GL, wobei in dieser Gruppe ein Aufholwachstum während der ersten Lebensmonate wahrscheinlicher ist als bei den proportional Retardierten (Lapillonne et al. 1997). Für das Geburtsgewicht, als spezifischeres Maß für die Diagnose eines SGA, zeigte sich innerhalb unserer Klientel jedoch keine signifikante Korrelation zum Vorliegen eines AW ( $p=0,19$ ).

Hier wurde deutlich, dass der niedrige Anteil an AW in unserer Klientel nicht allein durch die Form und das Ausmaß der Geburtsmaßretardierung erklärt werden kann, was die Rolle verschiedener weiterer Einflussgrößen auf das Vorliegen eines Aufholwachstums betont. Diese können sowohl intrinsisch (z.B. Störung der GH- Sekretion bzw. GH- IGF- Achse (Menon



2006, de Waal et al. 1994) als auch extrinsisch (z.B. Malnutrition (Wudy et al. 2005) oder chronische Erkrankungen) sein.

Der Median der TH\_SDS aller untersuchten Patienten war mit der Ausprägung eines etwaigen Aufholwachstums nicht in signifikantem Maß assoziiert ( $p=0,1$ ). Im Gegensatz dazu konnten de Ridder et. al in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen der Normwertabweichung der KL im Alter von 2 Jahren und dem Abstand dieser zur TH\_SDS des Patienten feststellen, wonach eine große Differenz zwischen aktueller Größenretardierung (KL\_SDS) und genetisch determinierter Endgröße (TH\_SDS) einen positiven Effekt auf das noch verbleibende AW bewirkte (de Ridder et al. 2008). Dabei ist anzumerken, dass unsere Kinder im Median eine geringere Normwertabweichung der TH zeigten (vgl. Tabelle 5.7 und 5.8) als bei anderen Untersuchungen ehemaliger SGA- Patienten gefunden wurde (Dorn und Robel-Tillig 2011), was zu unseren nicht signifikanten Ergebnissen an dieser Stelle beigetragen haben könnte. Um den Einfluss eines familiären KW auszuschließen, wurden in unserer Studie Kinder mit kleinwüchsigen Eltern nicht berücksichtigt.

### **6.3.2. Aktuelles Körpergewicht und metabolische Parameter**

Die von Barker beschriebene Neigung zur Ausprägung eines Übergewichtes bei ehemaligen SGA- Kindern konnte (Barker 1997), mit Ausnahme der 14-15- jährigen Mädchen, in unserer Untersuchungsgruppe nicht bestätigt werden.

Entgegen den Ergebnissen anderer Studien (Dorn und Robel-Tillig 2011) zeigten unsere jüngsten Patienten (4.-6. LJ) auch beim Körpergewicht (KG) kaum eine kompensatorische Aufholentwicklung bis in altersgerechte Normbereiche (vgl. Tabelle 5.10 und 5.11). Ein Erklärungsgrund hierfür wäre, dass die Erkenntnisse aus der Barker- Hypothese in der modernen Neonatologie dazu geführt haben, dass bei der Ernährung von SGA- geborenen Patienten vermehrt auf die Vermeidung einer Hyperalimentation geachtet wird, um der Entwicklung von Spätfolgen vorzubeugen.

Im präpubertären Alter (7-9 bzw. 7-10 Jahre) war das unterdurchschnittliche Abschneiden der Patienten beider Geschlechter beim KG zusätzlich im Zusammenhang mit der Retardierung der KL in diesen Gruppen zu sehen, wobei sich beide Parameter signifikant proportional verhielten ( $CC=0,94$ ;  $p=0,001$  bzw.  $CC=0,56$ ;  $p=0,01$ ) (vgl. Tabelle 5.10 und 5.11).

Mit dem Beginn der Pubertät bei den 10-11-jährigen Mädchen war eine leicht positive Entwicklung beim KG zu verzeichnen, was im Zusammenhang mit der vorhergehenden Adrenarche stehen und ein Resultat der daraus folgenden Reifungszunahme sein kann.

In der Altersgruppe der 12-13-Jährigen führte der, im Rahmen einer KEV, verzögerte Pubertätsbeginn dazu, dass zu erwartende pubertäre Entwicklungen im Körperbau und Änderungen in der Körperzusammensetzung zunächst ausblieben, was den Abstand zur gesunden Normalpopulation erneut vergrößerte (ersichtlich an der steigenden Normwertabweichung beim KG) (vgl. Tabelle 5.10).

Erst um das 14.-15. LJ kam es zu einer KG-Akzeleration bis auf Werte über dem gesunden Durchschnitt (+1,3 SDS), was möglicherweise als erste Anzeichen der metabolischen Konsequenzen bei ehemaligen SGA-Kindern zu interpretieren ist. An dieser Stelle ist jedoch die geringe Gruppengröße zu beachten sowie besonderes Augenmerk auf einzelne starke Ausreißer, mit einem KG von bis zu 101,3 kg (+5,3 SDS) bei einer 15-Jährigen, zu richten.

Ein Übergewicht als mögliche Konsequenz aus der ehemaligen SGA-Anamnese ließ sich bei den Jungen unserer Studie nicht nachvollziehen. Die Knaben wiesen ab dem 13.-14. LJ vielmehr eine zunehmende Retardierung ihres Körpergewichts auf (vgl. Tabelle 5.11). Die leichte Reifungsverzögerung in dieser Altersgruppe (vgl. Tabelle 5.17) kann sich auf das KG insofern ausgewirkt haben, dass die pubertäre Gewichtszunahme durch Muskelaufbau zunächst nur inadäquat stattfand, da die anabole Wirkung des Testosterons noch nicht in ausreichendem Maße vorhanden war (vgl. Tabelle 5.31).

Insgesamt bestand in der männlichen Patientengruppe ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Normwertabweichung ihres KG und der Retardierung des KA ( $CC=0,54$ ;  $p=0,001$ ), was bereits in der Arbeit von Stutte et al. in ähnlichem Maß beschrieben worden war (Stutte et al. 2009). Ein 16-Jähriger z.B., welcher angesichts seines KA (-3,0 Jahre) eine Pubertas tarda zeigte (HV= 12 ml) und erwartungsgemäß eine nicht altersgerechte Testosteronkonzentration (-1,8 SDS) aufwies, fiel zudem mit einem KG von lediglich 33,8 kg (-2,8 SDS) auf, was in erster Linie auf den noch ungenügenden pubertären Muskelaufbau zurückzuführen war.

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Gruppe um Corvalan (Corvalan et al. 2007), wonach die Ausprägung einer Adipositas im Erwachsenenalter mehr als doppelt so häufig bei weiblichen als bei männlichen SGA-Geborenen beobachtet wurde. Einschränkung ist jedoch hinzuzufügen, dass unsere älteste männliche Gruppe ihre pubertäre Reifung

im Alter von 16 Jahren noch nicht vollendet hatte, und somit eine Beurteilung hinsichtlich der Gewichtsentwicklung nicht abschließend möglich war.

Zur Abschätzung eventueller metabolischer Langzeitfolgen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion können neben dem KG auch der Body Mass Index (BMI) sowie verschiedene Stoffwechselfparameter (Nüchternblutzucker, Nüchterninsulin, HbA1c) betrachtet werden.

In der von uns untersuchten Patientengruppe waren, anhand der Mediane von Nüchternblutzucker (NBZ), Nüchterninsulin (NI) und HbA1c, sowohl laborchemisch als auch klinisch (BMI-Messung), nur diskrete Auffälligkeiten im Hinblick auf metabolische Langzeitfolgen der SGA-Diagnose erkennbar (vgl. Tabelle 5.12 bis 5.15).

Diese Tatsache liegt z.T. darin begründet, dass ein Großteil der untersuchten Patienten noch nicht das Alter erreicht hatte, in dem sich dahingehend deutliche Veränderungen abzeichnen.

Bei unseren Kindern im präpubertären Stadium ging ein für das entsprechende Alter überdurchschnittlicher BMI tendenziell mit einer relativ starken Retardierung der Geburtsmaße einher. Es ließ sich jedoch lediglich zwischen GG\_SDS und BMI\_SDS der 7-10-jährigen Jungen eine signifikante Korrelation nachweisen ( $CC = -0,54$ ;  $p = 0,013$ ). Die mediane Normwertabweichung der GL unserer Patienten stand, entgegen den Ergebnissen von Dorn et al. (Dorn und Robel-Tillig 2011), in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem BMI\_SDS ( $CC = -0,017$ ;  $p = 0,88$ ).

Viel deutlicher war die Korrelation mit dem Vorliegen eines Aufholwachstums (AW). Dies äußerte sich, zumindest in der weiblichen Untersuchungsgruppe, als signifikanter Unterschied beim BMI\_SDS, je nachdem ob ein AW bzw. kein AW stattgefunden hatte ( $p = 0,002$ ). Der Zusammenhang zwischen einem schnellen Aufholwachstum nach ehemaliger Wachstumsrestriktion und der Tendenz zur Entwicklung einer Adipositas ist bereits vielfach beschrieben worden (Gluckman und Hanson 2006).

Stellenweise zeigte sich bei männlicher wie weiblicher Patientengruppe erneut der Einfluss der verzögerten inneren Reifung (KA-Retardierung im Sinne einer KEV), welche bei den Kindern zwischen 13-14 bzw. 12-13 Jahren mit eher kindlichen Proportionen sowie einer daraus folgenden Retardierung des BMI einherging (Korrelation zwischen KA und BMI\_SDS dabei nur in der weiblichen Gruppe signifikant:  $CC = 0,74$ ;  $p = 0,048$ ) (vgl. Tabelle 5.12). Demnach verlief die Abnahme der Indexwerte bei den Knaben (13.-14. LJ) proportional zur KG\_SDS ( $CC = 0,73$ ;  $p = 0,039$ ) und bei den Mädchen (12.-13. LJ) korrelierte KG\_SDS mit dem BMI\_SDS ( $CC = 0,86$ ;  $p = 0,02$ ) (vgl. Tabelle 5.11 und 5.13). Eine ähnliche Verbindung

zwischen KA- Retardierung und unterdurchschnittlichen BMI- Werten wurde bereits von Stutte et. al nachgewiesen (Stutte et al. 2009).

In der folgenden weiblichen Altersgruppe (14.-15. LJ) war der starke Anstieg der BMI- Werte zumindest teilweise mit dem zunehmenden Einfluss der metabolischen Veränderungen bei ehemaligen SGA- Kindern zu erklären. Einzelne Ausreißer fielen dabei besonders stark auf (z.B. 101,3 kg und 88,8 kg).

Für die untersuchten metabolischen Laborparameter fanden sich im Median, besonders innerhalb der pubertären Gruppen, teils Konzentrationen im oberen Normbereich (vgl. Tabelle 5.14 und 5.15). Dabei fielen v.a. beim Nüchterninsulin (NI) stark überhöhte Serumspiegel bei einzelnen Patienten auf. Dies scheint Ausdruck der vielfach beschriebenen, bereits früh beginnenden Insulinresistenz bei ehemaligen SGA- Kindern zu sein (Gluckman und Hanson 2006, Jensen et al. 2003), welche im Verlauf zu Glukoseintoleranz und letztlich der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 führen kann (Woelfle 2008, Menon 2006).

Der NI- Wert unserer Patienten korrelierte sowohl in der Gesamtgruppe als auch getrennt nach Geschlecht signifikant mit dem Nüchternblutzucker ( $CC=0,35$ ;  $p=0,001$  bzw. weiblich:  $CC=0,24$ ;  $p=0,03$ ; männlich:  $CC=0,49$ ;  $p=0,001$ ). Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Geburtsmaß- Retardierung und dem aktuellen NI deutete sich besonders bei den beiden direkt präpubertären Gruppen (7-9 bzw. 7-10 Jahre) an, wobei GG\_SDS und NI der Mädchen indirekt signifikant miteinander korrelierten ( $CC=-0,52$ ;  $p=0,038$ ). Auch bei den 11-12- jährigen Knaben war ein signifikanter Zusammenhang zwischen GG\_SDS und NI bzw. NBZ zu verzeichnen ( $CC=-0,59$ ;  $p=0,028$  bzw.  $CC=-0,65$ ;  $p=0,016$ ). Für den Langzeitzuckerwert HbA1c konnte innerhalb der weiblichen Untersuchungsgruppe ebenfalls eine indirekt proportionale Korrelation mit der GG\_SDS nachgewiesen werden ( $CC=-0,35$ ;  $p=0,025$ ). Diese Ergebnisse veranschaulichen den Einfluss intrauteriner Störungen im Rahmen eines SGA- Syndroms auf die zunehmende Beeinträchtigung des Glucosestoffwechsels im späteren Leben.

#### **6.4. Zustand der inneren Reife und aktuelles Knochenalter bei ehemaligen SGA- Patienten**

Das Knochenalter (KA) ist ein Kennzeichen für die innere Reifung. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei ehemaligen SGA- Kindern das KA bis zum Alter von ca. 8 Jahren häufig retardiert ist (Martin et al. 2011), es kann aber auch altersgerecht sein. Von einer Reifungsre-

tardierung wird allgemein gesprochen, wenn das KA um mehr als -0,5 Jahre hinter dem chronologischen Alter zurückbleibt.

Mit der beginnenden Adrenarche kommt es bei SGA- Patienten oftmals zu einer beschleunigten Reifung mit Akzeleration des KA, was zu einer schnellen Kompensation des früheren Defizits führen kann (Largo 1993). In dem Zusammenhang ist häufig auch ein frühnormaler bzw. verfrühter Pubertätsbeginn zu beobachten (Largo 1993).

Da viele der von uns untersuchten Kinder, im Gegensatz zu den Quellenangaben (Gluckman und Hanson 2006), auch im späteren Alter noch eine retardierte innere Reife mit teils verzögertem Beginn der Pubertät zeigten (vgl. Tabelle 5.18-5.25), wächst die Chance auf eine Kompensation ihres Wachstumsdefizits durch die verlängerte präpubertäre Wachstumsphase (Stutte et al. 2009). Wiederum konnte diese Hypothese von anderen Autoren nur eingeschränkt bestätigt werden, die keinen signifikanten Unterschied bei der Endgröße zwischen früh und spät reifenden Kindern feststellten (Gasser et al. 2001a, Molinari und Hermanussen 2005).

Die Verzögerung der inneren Reifung zeichnete sich in unserer Untersuchungsgruppe anhand einer leichten Knochenalterretardierung bereits bei den Kindern im präpubertären Alter ab (vgl. Tabelle 5.16 und 5.17) und ist am ehesten im Sinne einer moderaten konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) zu interpretieren.

Die Gruppe der 10-11- Jährigen verhielt sich in Bezug auf die Reifung und die Pubertät inhomogen. Zumindest bei einigen der Patienten kam es offensichtlich in den Altersgruppen 10-11 Jahre (Mädchen) bzw. 11-12 Jahre (Jungen) zu einem Reifungsprozess (KA im Normbereich), ohne dass die Betroffenen in dieser Zeit ein adäquates Aufholwachstum zeigten (KL weiterhin retardiert, vgl. Tabelle 5.10 und 5.11). Diese Reifungsbeschleunigung ist am ehesten auf eine frühnormale bzw. überschießende Adrenarche, wie im Alter von 7-9 bzw.

7-10 Jahren nachweisbar, zurückzuführen (vgl. Androgenkonzentrationen, Tabelle 5.26-5.30), welche häufig mit einer KA- Akzeleration einhergeht (Stutte et al. 2009, Ibanez et al. 2000). Ein derartiges Angleichen des Knochenalters an das chronologische Alter ohne adäquates Aufholwachstum führt, v.a. bei Mädchen, zum vorzeitigen Epiphysenschluss und ist wahrscheinlich letztendlich die Ursache für den Endgrößenverlust bei diesem Patientengut (Koziel 2001).

Ein anderer Teil der 10-11- jährigen Mädchen erlebte im Zuge des altersgerechten Pubertätsbeginns eine Akzeleration der inneren Reifung (vgl. LH\_SDS im NB und Brustentwicklung, Tabelle 5.18 und 5.19).

Der Rest der Mädchen wird voraussichtlich, dank der KEV- bedingten KA- Retardierung und einer somit verlängerten präpubertären Reifungsphase, verspätet in die Pubertät eintreten und, nach den Erkenntnissen von Stutte et. al, das verbleibende Wachstumspotential voraussichtlich besser ausschöpfen können (Stutte et al. 2009).

Diese teils verzögert einsetzende pubertäre Reifung äußerte sich in den letzten Altersgruppen (14-15 bzw. 15-16 Jahre) in einem langsamen Angleichen des Knochenalters an das chronologische Alter. Ungeachtet dessen lag die Körpergröße bei beiden Geschlechtern jedoch auch in diesen Altersgruppen teils deutlich unterhalb jener gesunder Gleichaltriger. An dieser Stelle bestätigte sich eine der Beobachtungen aus der Züricher Längsstudie, wonach bei Knaben, die - wie unsere Patienten - im 9. LJ ein retardiertes KA aufwiesen, im Verlauf eine verminderte Körpergröße, im Vergleich zu Jungen mit akzeleriertem KA, zu verzeichnen war (Martin et al. 2011). Dies würde für den Großteil unserer männlichen Patienten eine prognostische Endlänge im Kleinwuchsbereich bedeuten. Für Mädchen wurde kein solcher Zusammenhang nachgewiesen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass trotz ähnlich starker primordialer Wachstumsretardierung (vgl. Tabelle 5.9) das KA der präpubertären Jungen zunächst stärker von der Norm abwich (-1,5 Jahre im Gegensatz zu -1,0 Jahren bei den gleichaltrigen Mädchen). Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ist jedoch nicht signifikant ( $p=0,551$ ). Das Ausmaß der Retardierung zur Geburt scheint sowohl für die GL\_SDS ( $CC=0,12$ ;  $p=0,48$  bei Jungen;  $CC=0,04$ ;  $p=0,82$  bei Mädchen) als auch für das GG\_SDS ( $CC=-0,15$ ;  $p=0,34$  bei Jungen;  $CC=0,2$ ;  $p=0,22$  bei Mädchen) in keinem signifikanten Zusammenhang zum KA zu stehen, obwohl in einigen Fällen starker Normwertabweichung bei GL und GG auch das KA deutlich retardiert war. Somit scheint das Vorliegen einer KEV im Sinne einer KA- Retardierung bei unseren Patienten weitgehend unabhängig von der Diagnose eines SGA- Syndrom zu sein. Auch in der Arbeit von Stutte et. al war keine Korrelation zwischen Geburtsmaßretardierung und Knochenalterabweichung nachweisbar (Stutte et al. 2009).

## **6.5. Pubertätsentwicklung nach intrauteriner Wachstumsrestriktion**

Die Pubertät ist ein komplexer Prozess, dessen Beginn sowohl klinisch als auch anhand verschiedener Laborparameter beurteilt wird. Entscheidend ist bei Mädchen das Erreichen des Bruststadiums  $\geq$  Tanner 2 und bei den Knaben die Zunahme des Hodenvolumens auf  $> 3$  ml. Bei wachstumsretardiert geborenen Kindern ist von zahlreichen Forschungsgruppen eine ver-



früht einsetzende Pubertät nachgewiesen worden (Ibanez und de Zegher 2006). Die Folgen davon sind oftmals eine vorzeitige Beendigung des Wachstums und demnach eine Körperlänge unterhalb der genetischen Zielgröße. Es gibt jedoch Untersuchungen, die keine bzw. eine nur leichte pubertäre Frühreife bei ehemaligen SGA-Kindern feststellen konnten (Lazar et al. 2003). Bei fehlendem AW nach intrauteriner Wachstumsrestriktion kann es mitunter zu einem verzögerten Pubertätseintritt kommen (Schleussner 2009).

Ein Großteil der von uns untersuchten Patientinnen zeigte einen normalen, teils leicht verzögerten Pubertätsbeginn, was bei der überwiegenden Zahl von Kindern ohne AW in unserer Studie durchaus den Quellenangaben entspricht. Bei einigen der Mädchen, die zum Untersuchungszeitpunkt älter als 10 Jahre waren, muss aufgrund des bereits fortgeschrittenen Entwicklungsstandes (Tannerstadium) jedoch eine vorangegangene Frühreife angenommen werden (vgl. Tabelle 5.18 und 5.19).

In der präpubertären Gruppe (<10 Jahre) war bei den weiblichen Patienten aktuell kein vorfrüher Pubertätsbeginn nachweisbar. Demnach fand sich bei den 7-9-jährigen Mädchen ein altersentsprechend unauffälliger klinischer Befund (Tannerstadium B 1). Weiterhin spricht die (bis auf eine Patientin) im Normbereich, d.h. unterhalb der Nachweisgrenze, liegende LH-Konzentration bei den präpubertären Mädchen gegen eine Pubertas präcox bzw. eine frühnormale Pubertät. Allerdings konnte in dieser Altersgruppe im Median eine leicht erhöhte Östradiolkonzentration nachgewiesen werden, welche am ehesten durch die gleichzeitig überdurchschnittliche FSH-Sekretion erklärt werden kann (vgl. Tabelle 5.20 und 5.21). Zum Teil waren bei den Östradiol- und FSH-Werten, v.a. bei den 7-9-Jährigen, auch einzelne starke Ausreißer zu beobachten. Bis auf eine Patientin, deren KG mit +2,8 SDS oberhalb der Norm gelegen war, kann hierbei nicht von einer Östradiol-Aromatisierung im Fettgewebe ausgegangen werden. Allerdings scheinen die oben genannten hohen Östradiolspiegel dennoch nicht ausreichend, um eine Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale in der betroffenen Altersgruppe auszulösen (vgl. Tabelle 5.18).

Die Ergebnisse unserer Hormonmessung decken sich mit verschiedenen Quellenangaben, wonach bei ehemaligen SGA-Kindern die erhöhte FSH-Sekretion vermutlich durch eine verringerte Sensitivität der Ovarien gegenüber diesem Hormon verursacht wird (Ibanez et al. 2002b). Die Tatsache, dass unsere Patientinnen schon im kindlichen Alter (4-9 Jahre) erhöhte FSH-Konzentrationen aufwiesen, spricht dafür, dass der Prozess der Insensitivität der Ovarien nicht erst in der Pubertät beginnt. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwi-

schen der stark gesteigerten FSH- Sekretion und dem Ausmaß der GL- Retardierung verzeichnet werden ( $CC = -0,12$ ;  $p = 0,28$ ).

Eine beginnende Brustentwicklung (B2) und damit der Pubertätsbeginn ließ sich erst bei einigen Mädchen der Altersgruppe 10-11 Jahre feststellen, was im Durchschnitt als altersgerecht zu werten ist (vgl. Tabelle 5.18). Nur vereinzelt wurde eine leicht beschleunigte Reifung der Brustentwicklung (B3) beobachtet. Diese beiden 10- bzw. 11- Jährigen lagen mit ihrer aktuellen Brustreife zwar noch im altersentsprechenden Normbereich, haben den Beginn ihrer Pubertät jedoch wahrscheinlich vorzeitig vollzogen. Akzelerierte KL\_SDS- Werte sprachen ebenfalls dafür, dass die Patientinnen ihr Wachstumsdefizit offensichtlich im Rahmen des Pubertätsbeginns adäquat aufholen konnten (vgl. Tabelle 5.23). An dieser Stelle lässt sich eine Folgeerscheinung der vorangegangenen intrauterinen Wachstumsrestriktion vermuten (Woelfle 2008).

Im Einklang mit dem größtenteils termingerechten Pubertätsbeginns in dieser Altersgruppe, lag auch das Uterus- bzw. Ovarialvolumen der meisten Mädchen im teils Normbereich für das entsprechende Alter (vgl. Tabelle 5.34 und 5.35). Dies widerspricht z.T. den Ergebnissen verschiedener anderer Quellen in Bezug auf ehemalige SGA- Kinder, wo vorwiegend unterdurchschnittliche Volumina sowohl präpubertär als auch nach der Menarche gefunden wurden (Ibanez et al. 2003, Schleussner 2009).

Im Gegensatz zu Angaben aus der Literatur, bei denen gehäuft eine prämatüre Menarche bei ehemaligen SGA- Kindern gesehen wurde (Ibanez und de Zegher 2006, Schleussner 2009), lag bei unseren Patientinnen der durchschnittliche Zeitpunkt der Menarche bei 13,5 Jahren, also im oberen Normbereich (vgl. Tabelle 5.22).

Bei einem Teil der untersuchten Mädchen zeigte sich vielmehr eine verspätet einsetzende Pubertät, die sich ebenfalls in ihrer KA- Retardierung widerspiegelte (vgl. Tabelle 5.16). Diese ist als Ausdruck einer anhaltenden moderaten konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) zu werten. Folge dessen waren auch die unterdurchschnittlichen LH-, FSH- und damit korrespondierenden Östradiol- Konzentrationen in der Gruppe der 12-13- Jährigen (vgl. Tabelle 5.19 - 5.21). Ein signifikanter Zusammenhang konnte jedoch zwischen keinem der genannten Parameter und der Retardierung des KA nachgewiesen werden.

In den folgenden Altersgruppen (14-18 Jahre) fanden wir hingegen deutlich überdurchschnittliche Normwertabweichungen, v.a. beim LH, weniger beim FSH (vgl. Tabelle 5.19 und 5.20). Die verhältnismäßig große Spannweite der Werte (vgl. QA) war dabei mitunter auf zyklusbedingte Schwankungen zurückzuführen. Auch diese Entwicklung wird als charakteristisch für ehemalige SGA- Kinder beschrieben (Ibanez et al. 2002b, Ibanez et al. 2003). Nach



einer Phase der Reifungsverzögerung und dem verspäteten Einsetzen der Pubertät in dieser Gruppe ist offensichtlich eine verstärkte Stimulation der Ovarien, als Ausdruck einer zu vermutenden ovariellen Resistenz, erforderlich (Ibanez et al. 2002a). Eventuell könnten dies auch erste Hinweise auf eine gonadale Störung im Sinne eines Polyzystischen Ovarialsyndroms (PCOS) sein, worauf an anderer Stelle noch genauer eingegangen wird (siehe unten). Die überdurchschnittlichen Gonadalvolumina der meisten von uns untersuchten Mädchen ab dem 12. LJ können dabei eine Vorstufe polyzystischer Ovarien im späteren Pubertätsverlauf sein. Des Weiteren wird eine autonome GnRH- Sekretion als Ursache der unkontrolliert hohen LH- Konzentration diskutiert (Ibanez et al. 2003).

Die Knaben der Altersgruppe 11-12 Jahre zeigten einen weitgehend altersgerechten Pubertätsbeginn, ersichtlich am Median des Hodenvolumens im Normbereich (vgl. Tabelle 5.36). Auch die Pubesbehaarung als Pubertätsindikator entwickelte sich bei ihnen weitgehend altersgerecht, bis auf zwei Ausreißer mit Stadium P3 bzw. P4, welche im Durchschnitt erst im Alter von 13-14 Jahren in dieser Weise ausgeprägt werden und somit Rückschluss auf eine vermutlich akzelerierte Reifung vor dem Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung zuließen (vgl. Tabelle 5.33). Auch hier handelt es sich wie bei den Mädchen am ehesten um Folgen einer überschießenden Adrenarche im Vorfeld der Pubertät (vgl. Tabelle 5.29 und 5.30).

In Bezug auf die Pubertätsentwicklung ehemals SGA- geborener Knaben existieren in der Literatur unterschiedliche Angaben. So fanden Ibanez et. al teils erhöhte FSH- Konzentrationen (Ibanez und de Zegher 2006) und Cicognani et. al konnten 2002 bei jungen Männern mit SGA- Anamnese überdurchschnittliche LH- Konzentrationen nachweisen (Cicognani et al. 2002). Im Gegensatz dazu wurde auch über normale Pubertätsverläufe (Ibanez und de Zegher 2006) und unauffällige gonadale Funktionen nach einer SGA- Diagnose berichtet (Boonstra et al. 2008).

Bei den von uns untersuchten Knaben der Altersgruppen zwischen 11-14 Jahren waren z.T. unterdurchschnittliche Gonadotropin- Konzentrationen nachweisbar (für LH ausgeprägter als für FSH). Dies kann zumindest teilweise durch die leicht verzögerte innere Reife (vgl. KA, Tabelle 5.17) in den genannten Altersgruppen erklärt werden, zeigte jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zum KA. Erst in der ältesten Jungengruppe deuteten sich LH- Sekretionen über der altersentsprechenden Norm an, welche als Folgeerscheinung nach intrauteriner Wachstumsrestriktion interpretiert werden könnten.

Auch die Serumspiegel des führenden männlichen Geschlechtshormons Testosteron lagen während der gesamten Pubertät im unteren Normbereich (vgl. Tabelle 5.31). Diese Beobach-

tung deckte sich mit den Ergebnissen einiger Studien, die ebenfalls erniedrigte Sexualhormon-Konzentrationen bei männlichen SGA- Geborenen nachweisen konnten (Cicognani et al. 2002). In den präpubertären Altersgruppen waren wiederum überwiegend Serumspiegel im mittleren bis oberen Normbereich, mit einzelnen Ausreißern von bis zu +24,2 SDS, gemessen worden. Da bei diesen Patienten eindeutig kein Pubertätsbeginn nachweisbar war (HV <3 ml), muss die Testosteronproduktion bei ihnen adrenalen Ursprungs gewesen sein und ließ sich demnach plausibel durch die überschießende Adrenarche in unseren präpubertären Gruppen erklären (vgl. Tabelle 5.29 und 5.30).

Weder die Normwertabweichungen der Gonadotropin- noch der Testosteronkonzentrationen waren signifikant mit dem Ausmaß der Geburtsmaßretardierung korreliert (vgl. Tabelle 5.38). Die sich teilweise widersprechenden Ergebnisse und Aussagen in unterschiedlichen Quellen veranschaulichen die hohe Komplexität, die der normalen gonadalen Reifung zugrunde liegt, welche, neben einem erniedrigten Geburtsgewicht, durch eine Reihe von anderen Faktoren beeinträchtigt werden kann.

## **6.6. Verlauf der Adrenarche nach ehemaliger SGA- Diagnose**

Das erste Auftreten der Pubesbehaarung (Pubarche) ist bei beiden Geschlechtern Ausdruck der beginnenden Nebennierenreifung (Adrenarche). Hier kommt es zu einem Anstieg der 17-Ketosteroidproduktion der Nebenniere, messbar am Anstieg des Pro-Hormons Dehydroepiandrosteron (DHEA) bzw. seiner sulfatierten Form DHEA-S. Über Zwischenschritte erfolgt die weitere Umwandlung zum Testosteron. Die Adrenarche findet ca. 1,5 bis 2 Jahre vor dem eigentlichen Pubertätsbeginn statt, also etwa zwischen dem 6.-9. Lebensjahr (LJ) (Nader 2007, Ducharme und Collu 1982). Zwischen Adrenarche und Pubarche liegt in der Regel ein Intervall von 6-12 Monaten.

Bei ehemaligen SGA- Kindern wird gehäuft eine prämatüre Adrenarche beobachtet (Ibanez et al. 2003, Woelfle 2008). Von ihr spricht man, wenn es bei Mädchen vor dem 8. LJ und bei Knaben vor dem 9. LJ zur Entwicklung einer Pubesbehaarung kommt (Ibanez et al. 2000). Es kann in diesem Zusammenhang zu einer leichten Reifungsbeschleunigung kommen (Ibanez et al. 2000, Stutte et al. 2009). Der Einfluss einer vorzeitigen Adrenarche auf die Endgröße ist jedoch vernachlässigbar (Ibanez et al. 2000). Eine prämatüre Pubarche ist in aller Regel bedingt durch eine prämatüre Adrenarche (Remer et al. 2010). In seltenen Fällen können aber auch verschiedene hormonaktive Neoplasien bzw. Defekte in der Steroidogenese (z.B. die

Spätmanifestation eines AGS vom late-onset-Typ) oder eine gesteigerte Rezeptorsensitivität der Zielgewebe verantwortlich dafür sein (Ibanez et al. 1998, Wales et al. 1996).

Der Beginn der Adrenarche, gemessen v.a. am Serumspiegel von DHEA-S, war bei den meisten weiblichen Patienten um das 8. LJ herum (Gruppe der 7-9-Jährigen) als durchaus altersgerecht anzusehen. Lediglich bei einem 4-jährigen Mädchen lag, angesichts einer Normwertabweichung von +12,7 SDS beim DHEA-S, eine sogenannte prämatüre Adrenarche vor, obwohl die entsprechende Pubesbehaarung wohl erst  $\frac{1}{2}$  bis ein Jahr später ausgeprägt sein wird.

Des Weiteren ließen die überdurchschnittlich hohen Konzentrationen von DHEA-S (bis +18,4 SDS bei einer 8-Jährigen) und Androstendion (bis +25,6 SDS bei einer 7-Jährigen, +46,2 SDS bei einer 8-Jährigen), zumindest bei einzelnen Mädchen, auf eine zwar zeitgerechte aber überschießende Adrenarche schließen (vgl. Tabelle 5.26 und 5.27). Diese präpubertär erhöhte Sekretion von adrenalen Androgenen wird bei SGA-geborenen Kindern gehäuft beobachtet (Woelfle 2008, Schleussner 2009, Feldman Witchel 2006, Ibanez et al. 2002a). Im Fall von DHEA-S können bei ehemaligen SGA-Patienten z.T. bis zu drei mal höhere Konzentrationen nachgewiesen werden, als bei gesunden Kindern im Alter zwischen 6-9 Jahren (Ibáñez et al. 2009).

Auch klinisch betrachtet war vereinzelt eine frühnormale Ausreifung der Nebenniere (NN) feststellbar. Mit dem Tannerstadium P2 wies eines der Mädchen (8 Jahre) zum Untersuchungszeitpunkt bereits ein fortgeschrittenes Pubesstadium auf (durchschnittlich erst mit 11,2 Jahren). Die überschießende Adrenarche war auch anhand der bei ihr stark erhöhten Androgenkonzentrationen (Testosteron: +2,1 SDS, Androstendion: +46,2 SDS, DHEA-S: +18,4 SDS) erkennbar.

Für die übrigen Patienten im Alter zwischen 4-7 Jahren (untere Normgrenze für Pubarche  $\leq 8$  Jahre) stellte die Tatsache der fehlenden Pubesbehaarung bei bereits überhöhten Androgenkonzentrationen an sich keinen Widerspruch dar, da zwischen Adrenarche und Pubarche durchschnittlich ein Intervall von 6-12 Monaten besteht und die betroffenen Patientinnen kurz nach unserer Untersuchung durchaus noch ein prämaures Pubesstadium  $>P1$  ausgeprägt haben könnten.

In der Gruppe der 12-13-Jährigen zeigten zwei der Patientinnen noch ein präpubertäres Pubesstadium (P1), was durch eine in dieser Gruppe gehäuft auftretende KEV zu erklären war.

Bei zwei weiblichen Gruppen bestand tendenziell ein negativer Zusammenhang zwischen starker Retardierung der Geburtslänge (vgl. Tabelle 5.10) und einer erhöhten Normwertab-

weichung beim DHEA-S. Bei den 4-6- Jährigen lag die Korrelation zwischen DHEA-S\_SDS und GL\_SDS nur knapp unterhalb der Signifikanzgrenze ( $CC = -0,63$ ;  $p = 0,49$ ), doch bei den pubertierenden Mädchen (10-11 Jahre) war der Zusammenhang deutlich signifikant ( $CC = -0,89$ ;  $p = 0,003$ ). Somit ist ein Rückschluss auf die intrauterine Wachstumsrestriktion als mögliche Ursache für die überschießende Adrenarche naheliegend (Schleussner 2009, Ibanez et al. 2003, Auchus und Rainey 2004).

Als weitere Folgeerscheinung bei ehemaligen SGA- Patientinnen wird eine Konzentrationserhöhung von Testosteron beschrieben (Ibanez et al. 2002b), welche auch bei unseren Mädchen nachweisbar war (vgl. Tabelle 5.29). In den beiden präpubertären Altersgruppen ist diese vermutlich im Zuge der gesteigerten Ausschüttung adrenaler Hormone zu werten (vgl. Tabelle 5.26-5.28), wobei jedoch keine signifikante Korrelation zwischen DHEA-S\_SDS und der Testosteronsekretion bestand (4-6 J.:  $CC = 0,27$ ;  $p = 0,92$  bzw. 7-9 J.:  $CC = 0,07$ ;  $p = 0,8$ ). Dieser in verschiedenen Quellen beschriebene Zusammenhang zwischen beiden Parametern wird von einigen Autoren auf erniedrigte Spiegel des Sexualhormon- bindenden Globulins (SHBG) zurückgeführt (Ibanez et al. 2000).

Im Zusammenhang mit dem Pubertätsbeginn ( $>10$ . LJ) kam es bei einigen Patientinnen nochmals zu einem starken Anstieg der Testosteronspiegel, was sich am positiv akzelerierten Median der Normwertabweichung, aber auch an einzelnen Ausreißern besonders deutlich zeigte. Da die DHEA-S- Werte ab der Pubertät zunehmend im Normbereich lagen, kann davon ausgegangen werden, dass die Testosteronsekretion ab diesem Alter am ehesten gonadalen statt adrenalen Ursprungs war.

Zahlreichen Quellen zufolge wird bei der beschriebenen Konstellation eines sogenannten Hyperandrogenismus im späteren klinischen Verlauf häufig die Ausprägung eines PCO- Syndroms beobachtet (Maliqueo et al. 2009, Nader 2007, Franks 2002). Dieser Symptomkomplex deutete sich bei unseren Patientinnen bereits in einem frühen Entwicklungsstadium mit hohen DHEA-S- Werten an und setzte sich bis in die pubertären Altersgruppen, mit erhöhten Serumkonzentrationen für Testosteron bzw. LH (vgl. Tabelle 5.19 und 5.28), fort. Die Ausbildung der typischen polyzystischen Ovarien konnte jedoch aufgrund der Altersverteilung der von uns untersuchten Gruppen nicht ausreichend beurteilt werden.

Auch bei den präpubertären Knaben war in Einzelfällen eine verfrühte adrenale Reifung zu verzeichnen. Demnach fanden wir bei einigen Jungen im Alter von 4-6 Jahren ebenfalls stark erhöhte DHEA-S- Konzentrationen (bis zu  $+3,8$  SDS bei einem 4- Jährigen,  $+35,5$  SDS bei

einem 6- Jährigen), was als vorzeitige NN- Reifung zu werten ist, denn bei Knaben beginnt diese in der Regel zwischen dem 8.-9. LJ (vgl. Tabelle 5.29 und 5.30). In beiden Fällen kann, entsprechend den Erkenntnissen verschiedener Studien (Ibanez et al. 2003, Woelfle 2008, Veening et al. 2004), die zugrunde liegende SGA- Diagnose eine prämatüre Adrenarche bewirkt haben.

In der nachfolgenden Gruppe der 7-10- Jährigen erfolgte die Adrenarche zwar altersgerecht, jedoch wurden dabei, ähnlich wie bei den weiblichen Altersgenossen, überdurchschnittliche Serumspiegel für DHEA-S, sowie etwas weniger ausgeprägt für Androstendion, erreicht. Diese waren vermutlich mitverantwortlich für die langsame Annäherung des Knochenalters an das chronologische Alter, was im Anschluss bei den 11-12- Jährigen gesehen (Tabelle 5.17 und 5.30) und von einigen Autoren bereits ähnlich beschrieben wurde (Stutte et al. 2009).

Ein klinisches Korrelat für die NNR- Reifung ( $P > 2$ ) im Sinne einer prämaturen Adrenarche war jedoch bei keinem der Knaben in den präpubertären Altersgruppen feststellbar (vgl. Tabelle 5.33). Einschränkend muss dabei erwähnt werden, dass die Pubarche durchaus erst mit einer bis zu 12- monatigen Verzögerung nach Adrenarchebeginn sichtbar werden kann. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache, wäre auch bei einem der 12- jährigen Knaben mit Pubess- tadium P4 und einem HV von lediglich 2 ml (damit präpubertär, d.h. keine Pubertas praecox), ein Rückschluss auf einen prämaturen Adrenarchebeginn im Vorfeld der Untersuchung möglich.

Im Gegensatz zum präpubertären Alter lagen die Serumkonzentrationen der adrenalen Andro- gene während der Pubertät, bis auf wenige Ausreißer, überwiegend im gesunden Referenzbe- reich.

## **6.7. Gonadale Reifung bei SGA- geborenen Kindern**

Ein im Verhältnis zum Gestationsalter erniedrigtes Geburtsgewicht geht, laut den Untersu- chungen von Ibanez et. al, häufig mit einer Wachstumsrestriktion des inneren Genitale einher und kann somit zu verminderten Uterus- und Ovarialvolumina führen (Ibanez et al. 2003). Andererseits werden auch Formen vergrößerter Ovarien mit den Folgeerscheinungen eines SGA- Syndroms in Verbindung gebracht. So kann bei SGA- geborenen Mädchen überdurch- schnittlich oft ein sogenanntes Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCO) mit erhöhten Andro- genkonzentrationen, Hirsutismus und multiplen Ovarialzysten beobachtet werden (Ibanez et al. 2003).

Insgesamt lag das Uterusvolumen (UV) unserer Patientinnen weitgehend im Normbereich, verglichen mit gesunden Gleichaltrigen (vgl. Tabelle 5.34). Bei hoher Spannweite der Messwerte waren dabei sowohl Ausreißer im oberen als auch im unteren Grenzbereich zu verzeichnen (-5,1 SDS; +3,1 SDS). Wie bereits beschrieben, kann die Ursache für teils unterdurchschnittliche Volumina u.a. in einer Wachstumsrestriktion nach ehemaliger SGA- Diagnose liegen, denn die Östradiolkonzentrationen, als Förderer der genitalen Reifung, waren bei den untersuchten Mädchen vergleichsweise überdurchschnittlich hoch. Eine signifikante Korrelation zwischen der Retardierung zur Geburt (GG\_SDS, GL\_SDS) und der Normwertabweichung der aktuellen Uterusvolumina konnte innerhalb der weiblichen Gruppe jedoch nicht nachgewiesen werden ( $CC = -0,14$ ;  $p = 0,56$ ;  $CC = -0,01$ ;  $p = 0,96$ ).

Einschränkend ist zu erwähnen, dass lediglich für 20 der 43 untersuchten Mädchen sonographische Messdaten vorlagen und somit deren Aussagekraft begrenzt war.

Auch das Ovarialvolumen (OV) der 10-11- Jährigen lag zum erwarteten Pubertätsbeginn leicht unterhalb der Norm, obwohl die altersgerechte Konzentration der Gonadotropine in dieser Gruppe zumindest für eine beginnende Stimulation sprechen sollte (vgl. Tabelle 5.19, 5.20 und 5.35). Als hypothetische Erklärung wäre, wie oben bereits erwähnt, eine gewisse Resistenz der Ovarien gegenüber der Stimulation durch die Hypophyse denkbar (Ibanez et al. 2002a).

Bei den 12-13- Jährigen fanden sich deutlich unterdurchschnittliche Östradiol-, LH- und FSH-Spiegel, welche Ausdruck der verzögerten Reife bzw. Pubertätsentwicklung bei den meisten Patientinnen dieser Altersgruppe waren (vgl. Tabelle 5.16, 5.19 – 5.21). Dennoch lag das OV hier oberhalb des altersentsprechenden Mittelwertes, möglicherweise als Vorstufe eines beginnenden PCO zu interpretieren.

Der weitere Verlauf der Genitalreifung sowie die eventuelle Ausprägung eines vollständigen PCO- Syndroms war bei unserer Klientel zu diesem Zeitpunkt nicht abschließend beurteilbar, da polyzystische Ovarien meist erst im Verlauf der Pubertät nachweisbar werden, (Franks 2002, Schleussner 2009), wofür in der vorliegenden Arbeit nur unvollständige Untersuchungsdaten zur Verfügung standen. Für einzelne Mädchen in der Gruppe der 14-15- Jährigen konnten jedoch bereits überdurchschnittlich Messwerte nachgewiesen werden (bis +9,2 SDS). Auch die oben bereits beschriebenen Zeichen eines Hyperandrogenismus sowie die gesteigerte LH- Sekretion in den pubertären Mädchengruppen deuten stark auf eine derartige Entwicklung hin (vgl. Tabelle 5.19, 5.26 und 5.27) (Franks 2002, Ibanez et al. 2000). Ebenfalls könnten die teils erhöhten Nüchterninsulin- Konzentrationen bei den pubertären Mädchen Aus-



druck der beginnenden metabolischen Veränderungen im Rahmen eines PCO- Syndroms sein (Ibanez et al. 2000).

Die Knaben unterschieden sich in ihrer gonadalen Entwicklung insgesamt nur wenig von der gesunden Vergleichsgruppe, was durch den Median der Normwertabweichung beim Hodenvolumen (HV) innerhalb des Referenzbereiches verdeutlicht wurde (vgl. Tabelle 5.36). Damit zeigten unsere Patienten ein abweichendes Bild zu dem in einigen anderen Studien beschrieben, wo eine deutliche Minderung der Hodengröße bei ehemaligen SGA- Kindern festgestellt werden konnte (Ibanez und de Zegher 2006, Main et al. 2006). Es sind jedoch auch Untersuchungen ohne Nachweis einer Beeinträchtigung der testikulären Funktion nach intrauteriner Wachstumsrestriktion bekannt (Boonstra et al. 2008, Kerkhof et al. 2009).

Das diskret unterdurchschnittliche Gonadenvolumen der 13-14- Jährigen war am ehesten durch die beschriebene Reifungsverzögerung in dieser Gruppe bedingt, denn die KA- Abweichung korrelierte hier signifikant mit dem HV\_SDS ( $CC= 0,81$ ;  $p= 0,037$ ) (vgl. Tabelle 5.17). Das Geschlechtshormon Testosteron, als Ausdruck der Hodenfunktion, war im Median bei fast allen männlichen Altersgruppen erniedrigt (vgl. Tabelle 5.31), was die Angaben vieler Quellen bestätigte, welche ähnliche Ergebnisse bei SGA- geborenen Knaben nachweisen konnten (Cicognani et al. 2002, Main et al. 2006). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen GL\_SDS bzw. GG\_SDS und der Normwertabweichung von Testosteron konnte jedoch nicht festgestellt werden ( $CC= -0,04$ ;  $p= 0,79$  bzw.  $CC= -0,03$ ;  $p= 0,85$ ).

Auch beim FSH zeigten sich innerhalb der pubertären Gruppen Konzentrationen im unteren Normbereich (vgl. Tabelle 5.25). Als wichtigster Promotor für die Sertolizellfunktion und damit der Spermienanzahl ist das FSH entscheidend für die Fertilität beim Mann und eine Erniedrigung der Serumspiegel könnte auf spätere Einschränkungen in dem Bereich hindeuten (Francois et al. 1997).

Insgesamt scheinen die Folgen einer intrauterinen Wachstumsrestriktion für die gonadale Reifung, abgesehen von erhöhten Inzidenzraten für verschiedene Malformationen (Main et al. 2006), bei Jungen geringer zu sein als bei ihren weiblichen Altersgenossen. Es gibt jedoch zum aktuellen Zeitpunkt nur eine begrenzte Anzahl von Studien, die mögliche Konsequenzen eines SGA- Syndroms in diesem Bereich untersucht haben, wobei Tierexperimente bereits auf eine gemeinsame intrauterine Ursache bei fetalen Wachstumsrestriktionen und testikulären Dysgenesie- Syndromen hindeuten (Main et al. 2006).

## 7. Schlussfolgerung

- Die Mehrzahl (72%) der von uns untersuchten Patienten zeigte zur Geburt eine symmetrische Retardierung, wobei die Geburtslänge im Mittel diskret stärker betroffen war (-2,0 SDS) als das Geburtsgewicht (-1,8 SDS).
- Die Mehrzahl der ehemaligen SGA- Patienten (68%) vollzog kein Aufholwachstum (AW) bis zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt, wobei Jungen, trotz gleicher Retardierung zur Geburt häufiger betroffen waren.
- Es war ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Symmetrie der Geburtsmaßretardierung und dem Auftreten eines Aufholwachstums zu verzeichnen, wobei 59% der symmetrisch Retardierten kein adäquates AW zeigten.
- Die Normwertabweichung des Geburtsgewichts bzw. der Target Height (TH) korrelieren nicht signifikant mit dem Auftreten eines AW, womit die niedrige Rate an AW in unserer Klientel nicht allein durch das Ausmaß der Geburtsmaßretardierung erklärt werden kann und die Rolle verschiedener weiterer Einflussgrößen in Betracht gezogen werden muss.
- In unserem Patientengut bestand keine ausgeprägte familiäre Kleinwuchsbelastung, welche als Ursache für die ausgeprägte Körperlängenretardierung der Kinder in Frage käme.
- Eine besonders große Normwertabweichung bei der Körperlänge (KL) war in den präpubertären Gruppen nachweisbar, was im Allgemeinen eine schlechte Ausgangslage für die pubertäre Wachstumsphase bedeutet.
- Insgesamt lag in unserer Klientel ein persistierender Kleinwuchs vor. Die anhaltende Differenz zwischen TH\_SDS und KL\_SDS in den ältesten auswertbaren Gruppen veranschaulicht die inadäquate Kompensation der Retardierung, was dazu führt, dass die genetische Zielgröße größtenteils nicht erreicht werden wird.
- Die Knaben wiesen im Vergleich eine stärkere Retardierung der aktuellen KL, mit hoher Konstanz dieser Retardierungswerte über alle Altersgruppen hinweg, auf.
- Die Adrenarche erfolgte bei beiden Geschlechtern überwiegend zeitgerecht, jedoch mit übersteigerten medianen Konzentrationen an adrenalen Androgenen.
- Bei jeweils einem Knaben und einem Mädchen waren leicht akzelerierte Pubesstadien nachweisbar, welche Rückschluss auf eine verfrühte Adrenarche, vor dem aktuellen Untersuchungstermin, zuließen.
- In einigen Gruppen bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der GL- Retardierung und den Normwertabweichungen der DHEA-S – Konzentrationen, was eine Verbindung zwischen perinataler Wachstumsrestriktion durch intrauterinen Stress und einer



übersteigerten Adrenarche als Folge daraus nahe legt.

- Bei den älteren Mädchengruppen waren erste Anzeichen für die Entwicklung eines Polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) erkennbar, wie z.B. Hyperandrogenismus, LH- Überschuss und beginnender Hyperinsulinismus. Klassische zystische Ovarien ließen sich, aufgrund der vorliegenden Altersverteilung, noch nicht nachweisen.
- Es konnte eine gehäufte Prävalenz einer moderaten konstitutionellen Entwicklungsverzögerung (KEV) in unserer Untersuchungsgruppe beobachtet werden.
- Der Pubertätsbeginn erfolgte, bis auf wenige früh-normale Ausnahmen, bei beiden Geschlechtern weitgehend normgerecht.
- Vereinzelt waren, anhand des aktuellen Entwicklungsstandes (Tannerstadium), Rückschlüsse auf eine anzunehmende Frühreife im Vorfeld der aktuellen Untersuchung möglich. Ein anderer Teil der Patienten kam, meist im Rahmen einer KEV, verspätet in die Pubertät.
- Präpubertär lagen die weiblichen LH- Konzentrationen im Normbereich, wohingegen die FSH- und Östradiolspiegel der präpubertären Mädchen erhöht gemessen wurden, was bereits Anzeichen für eine beginnende ovarielle Resistenz sein kann.
- Die Menarche erfolgte im Durchschnitt verspätet, mit 13,5 Jahren.
- Bei den Jungen wurden weitgehend normale bis leicht unterdurchschnittliche LH- und FSH- Konzentrationen gemessen. Lediglich in der ältesten Gruppe waren erhöhte LH- Werte nachweisbar.
- Dagegen waren die mittleren Testosteronspiegel bei den pubertären Knaben deutlich erniedrigt.
- Die männlichen Patienten zeigten insgesamt weitgehend normale Gonadalvolumina. Dennoch können die unterdurchschnittlichen Konzentrationen von Testosteron und FSH Ausdruck einer möglichen testikulären Funktionsstörung im späteren Verlauf sein.
- Das Gonadalvolumen zeigte sich bei einem Großteil der Mädchen weitgehend im Normbereich bis leicht erhöht, was als mögliches Anzeichen eines beginnenden PCO- Syndroms mit vergrößerten Ovarien gedeutet werden kann.
- Im Rahmen der Wachstumsrestriktion nach ehemaliger SGA- Diagnose lag auch das Uterusvolumen bis auf einige Ausnahmen im unteren Normbereich.
- Insgesamt waren die metabolischen Konsequenzen bei unseren Patienten gering.
- Ein überdurchschnittlicher BMI war lediglich in einer älteren Mädchengruppe und bei vereinzelt Ausnahmefällen zu beobachten, wobei Kinder mit stattgehabtem AW signifikant höhere Normwertabweichungen beim BMI aufwiesen.

- Bei den Knaben war im Entwicklungsverlauf eher eine Abnahme des Körpergewichts im Vergleich zur gesunden Altersnorm zu verzeichnen, was mit der Retardierung ihres Knochenalters korrelierte und zudem auf die unterdurchschnittlichen Testosteronkonzentrationen sowie den dadurch verzögerten pubertären Muskelaufbau zurückzuführen sein kann.
- Bei den Parametern des Glucosestoffwechsels ließen sich grenzwertig erhöhte Nüchterninsulin-Werte v.a. in den pubertären Gruppen erkennen, welche als erste Anzeichen einer beginnenden Insulinresistenz bei SGA- geborenen Kindern zu werten sind.

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- 1 Akcakus M, Koklu E, Kurtoglu S, Kula M, Koklu SS. 2006. The relationship among intrauterine growth, Insulin-like Growth Factor I (IGF-I), IGF-Binding Protein 3 and the Bone Mineral Status in newborn infants. *American Journal of Perinatology*, 23 (8).
- 2 Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Anders J. 2009. Recent decline in age at breast development: The Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics*, 123:932-939.
- 3 Auchus RJ, Rainey WE. 2004. Adrenarche - physiology, biochemistry and human disease. *Clinical Endocrinology*, 60:288-296.
- 4 Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. 2006. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91 (11):4237-4245.
- 5 Bajpai A, Menon PSN. 2006. Insulin like Growth Factors Axis and Growth Disorders. *Indian Journal of Pediatrics*, 73 (1):67-71.
- 6 Barker DJP, Winter PD, OSmond C, Margetts B, Simmonds SJ. 1989. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 2 (8663):577-580.
- 7 Barker DJP. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal*, 311 (6998):171-174.
- 8 Barker DJP. 1997. The long-term Outcome of retarded fetal growth. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 40:853-863.
- 9 Beinder E. 2008. Fetale Wachstumsrestriktion und Erkrankungen im Erwachsenenalter. *Gynäkologisch- geburtshilfliche Rundschau*, 48:207-214.
- 10 Ben-Rafael Z, Orvieto R. 2000. Polycystic Ovary Syndrome: A Single Gene Mutation or an Evolving Set of Symptoms. *Gynecology*, 12:169-173.
- 11 Bernstein IM. 2003. The Assessment of Newborn Size. *Pediatrics*, 111:1430-1431.
- 12 Bidlingmaier F, Wagner-Barnack M, Butenandt O, Knorr D. 1973. Plasma Estrogens in childhood and puberty under physiologic and pathologic conditions. *Pediatric Research*, 7:901-907.
- 13 Biel PC. 2000. Körperliche Entwicklung nach intrauteriner Dystrophie [Dissertation]. Hamburg: Universität Hamburg.
- 14 Blum WF, Ranke MB. 1990. Use of insulin-like growth factor-binding protein 3 for the evaluation of growth disorders. *Hormone research*, 33 (4):31-37.
- 15 Boonstra VH, Weber RF, De Jong FH, Hokken-Koelega AC. 2008. Testis function in prepubertal boys and young men born small for gestational age. *Hormone research*, 70 (6):357-363.

- 16 Brandt I, Reinken L. 1988. Die Wachstumsgeschwindigkeit gesunder Kinder in den ersten 16 Lebensjahren: Longitudinale Entwicklungsstudie Bonn: Dortmund. Klinische Pädiatrie, 200 (6):451-456.
- 17 Brook CGD. 1981. Clinical paediatric endocrinology. Blackwell Scientific Pub.
- 18 Bryan SM, Hindmarsh PC. 2006. Normal and Abnormal Fetal Growth. Hormone Research, 65:19-27.
- 19 Butenandt O, Kunze D. 2010. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 32 (1-2):19-26.
- 20 Caliebe J, Martin DD, Ranke MB, Wit JM. 2010. The Auxological and Biochemical Continuum of Short Children Born Small for Gestational Age (SGA) or with Normal Birth Size (Idiopathic Short Stature). International Journal of Pediatric Endocrinology, 2010.
- 21 Carrascosa A, Fernandez Longas A, Gracia Bouthelier R, Lopez Siquero JP, Pombo Arias M, Yturriaga R. 2006. Idiopathic short stature: Definition and treatment. Anales de Pediatria, 64 (4):360-364.
- 22 Cianfarani S, Ladaki C, Geremia C. 2006. Hormonal Regulation of Postnatal Growth in Children Born Small for Gestational Age. Hormone research, 65:70-74.
- 23 Cicognani A, Alessandroni R, Pasini A, Pirazzoli P, Cassio A, Barbieri E, Cacciari E. 2002. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function. Journal of Pediatrics, 141 (3):376-379.
- 24 Cohen P, Rogol AD, Deal L. 2008. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 93 (11):4210-4217.
- 25 Coomarasamy A, Fisk MN, Gee H, Robson SC. 2002. The investigation and management of the small- for- gestational- age fetus. Guideline 31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- 26 Corvalan C, Gregory CO, Ramirez-Zea M, Martorell R, Stein AD. 2007. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. International Journal of Epidemiology, 36:550-557.
- 27 Davies PS, Platts P, Pritchard JM, Wilkinson PW. 1979. Nutritional status of light-for-dates infants at birth and its influence on early postnatal growth. Arch Dis Child, 54:703-706.
- 28 de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Mul D. 2001. Trends in pubertal development in Europe. Human Reproduction Update, 7 (3):287-291.
- 29 de Ridder MAJ, Engels MAMJ, Stijnen T, Hokken-Koelega ACS. 2008. Small for Gestational age Children without Early Catch-Up Growth: Spontaneous Growth and Prediction of Height at 8 Years. Hormone research, 70:203-208.

- 30 de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. 1994. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch Working Group on Growth Hormone. *Clinical Endocrinology*, 41 (5):621-630.
- 31 de Zegher F, Ong KK, Ibanez L, Dunger DB. 2006. Growth Hormone Therapy in Short Children Born Small for Gestational Age. *Hormone research*, 65 (3):145-152.
- 32 Dellemare - van de Waal H. 1993. Environmental factors influencing growth and pubertal development. *Environmental Health Perspectives*, 101 (2):39-44.
- 33 Dorn C, Robel-Tillig E. 2011. Prospektiver Vergleich von reifen hypotrophen und eutrophen Neugeborenen während der ersten Lebensmonate. *Klinische Pädiatrie*, 223:65-69.
- 34 Dörner G. 1974. Environment Dependent Brain Organization and Neuroendocrine, Neurovegetative and Neuronal Behavioral Functions *Progress in Brain Research*, 41:221-237.
- 35 Ducharme JR, Collu R. 1982. Pubertal development: normal, precocious and delayed. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 11 (1).
- 36 Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. 2006. Genetic Variations and Normal Fetal Growth. *Hormone research*, 65:34-40.
- 37 Eiholzer U. 2001. Groß- und Kleinwuchs in der pädiatrischen Praxis Pädiatrisch-endokrinologisches Zentrum Zürich.
- 38 Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. 2005. The Molecular-Genetic Basis of Functional Hyperandrogenism and the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, 26 (2):251-282.
- 39 ESHRE/ASRM-sponsoredPCOSconsensusworkshopgroup. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 19 (1):41-47.
- 40 Evain-Brion D. 1994. Hormonal Regulation of fetal growth. *Hormone research*, 42 (4-5):207-214.
- 41 Feldman Witchel S. 2006. Puberty and polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254-255:146-153.
- 42 Francois I, de Zegher F, Spiessens C, D'Hooghe T, Vanderschueren D. 1997. Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatric Research*, 42:899-901.
- 43 Franks S. 1997. Polycystic Ovary Syndrome. *Arch Dis Child*, 77:89-90.
- 44 Franks S. 2002. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Practice & Research - Clinical Endocrinology & Metabolism*, 16 (2):263-272.

- 45 Gardosi JO. 2006. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Hormone research*, (65):15-18.
- 46 Gardosi JO. 2005. Prematurity and fetal growth restriction. *Early Human Development*, 81:43-49.
- 47 Gasser T, Sheehy A, Molinari L, Largo RH. 2001. Growth of early and late maturers. *Annals of Human Biology*, 28 (3):328-336.
- 48 Gasser T, Sheehy L, Molinari L, Largo RH. 2001. Growth processes leading to a large or small adult size. *Annals of Human Biology*, 28 (3):319-327.
- 49 Gibson A, Carney S, Wales JKH. 2006. Growth and the Premature Baby. *Hormone research*, 65:75-81.
- 50 Gicquel C, Le Bouc Y. 2006. Hormonal Regulation of Fetal Growth. *Hormone research*, 65:28-33.
- 51 Gluckman PD, Hanson MA. 2006. The consequences of being born small - an adaptive perspective. *Hormone research*, (65):5-14.
- 52 Goodarzi MO, Ricardo A. 2006. Diagnosis, epidemiology and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research - Clinical Endocrinology & Metabolism*, 20 (2):193-205.
- 53 Greulich WW, Pyle SI. 1959. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. second Aufl. Stanford: Stanford University Press.
- 54 Gupta D. 1986. *Endokrinologie der Kindheit und Adoleszenz*. Erste Aufl.: Georg Thieme Verlag.
- 55 Haber HP, Mayer EI. 1994. Ultrasound evaluation of uterine and ovarian size from birth to puberty. *Pediatric Radiology*, 24:11-13.
- 56 Hales CN, Barker DJP. 1992. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 35:595-601.
- 57 Harder T, Kohlhoff R, Dörner G, Rohde W, Plagemann A. 2001. Perinatal 'programming' of insulin resistance in childhood: critical impact of neonatal insulin and low birth weight in a risk population. *Diabetic medicine*, 18 (8):634-639.
- 58 Hauffa BP. 1997. *Spontansekretionsanalyse des Wachstumshormons*. Erste Aufl. Ankum- Kettenkamp: Dokument+Bild Verlag.
- 59 Hesse V, Jäger U, Kromeyer K, Zellner K, Bernhardt I, Hofmann A. 1990. What body height do our children have today? (The body height and body weight of 0-to16-year-old children, the Jena studies). *Pädiatrische Grenzgebiete*, 29 (2):125-127.
- 60 Hesse V, MD Voigt M, MD Sälzler A, MD Steinberg S, MD Friese K, MD Keller E, MD Gausche R, Eisele R. 2003. Alterations in Height, Weight and Body Mass Index of Newborns, Children and Young Adults in Eastern Germany After German Reunification. *Journal of Pediatrics*, (143):259-262.

- 61 Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. 2003. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. *Kidney International*, 63:2113-2122.
- 62 Ibañez L, de Zegher F. 2006. Puberty and prenatal growth. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 254-255:22-25.
- 63 Ibañez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. 2000. Premature Adrenarche - Normal Variant or Forerunner of Adult Disease. *Endocrine Reviews*, 21 (6):671-696.
- 64 Ibañez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, De Zegher F. 2011. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity. *Fertility and Sterility*, 96 (1):220-223.
- 65 Ibañez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F. 2009. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94 (10):3696-3699.
- 66 Ibañez L, Potau N, Carrascosa A. 1998. Insulin Resistance, Premature Adrenarche and a Risk of the Polycystic Ovary Syndrome. *TEM*, 9 (2).
- 67 Ibañez L, Potau N, Enriquez G, Marcos MV, de Zegher F. 2003. Hypergonadotrophinaemia with reduced uterine and ovarian size in women born small-for-gestational-age. *Human Reproduction*, 18 (8):1565-1569.
- 68 Ibañez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, de Zegher F. 2002. Reduced Ovulation Rate in Adolescent Girls Born Small for Gestational Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (7):3391-3393.
- 69 Ibañez L, Potau N, Goya E, de Zegher F. 2000. Reduced Uterine and Ovarian Size in Adolescent Girls Born Small for Gestational Age. *Pediatric Research*, 47 (5):575-577.
- 70 Ibañez L, Valls C, Cols M, Ferrer A, Marcos MV, de Zegher F. 2002. Hypersecretion of FSH in Infant Boys and Girls Born Small for Gestational Age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87 (5):1986-1988.
- 71 Iniguez G, Ong K, Bazaes R, Avila A, Salazar T, Dunger D, Mericq V. 2006. Longitudinal Changes in Insulin-Like Growth Factor-I, Insulin Sensitivity, and Secretion from Birth to Age Three Years in Small-for-Gestational-Age Children. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91 (11):4645-4649.
- 72 Ivarsson S-A, Nilsson KO, Persson P-H. 1983. Ultrasonography of the pelvic organs in prepubertal and postpubertal girls. *Archives of diseases in childhood*, 58:352-354.
- 73 Jensen RBB, Chellakooty M, Vielwerth S, Vaag A, Larsen T, Greisen G, Skakkebaek NE, Scheike T, Juul A. 2003. Intrauterine Growth Retardation and Consequences for Endocrine and Cardiovascular Diseases in Adult Life: Does Insulin-Like Growth Factor-I Play a Role? *Hormone research*, 60 (3):136-148.



- 74 Karlberg J, Engström I, Karlberg P, Fryer JG. 1987. Analysis of Linear Growth Using a Mathematical Model. *Acta paediatrica Scandinavica*, 76 (3):478-488.
- 75 Kerkhof GF, Leunissen RW, Willemsen RH, de Jong FH, Stijnen T, Hokken-Koelega AC. 2009. Influence of preterm birth and birth size on gonadal function in young men. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94 (11):4243-4250.
- 76 Koletzko B. 2007. *Kinder- und Jugendmedizin*. 13. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag.
- 77 Koziel S. 2001. Relationship among tempo of maturation, midparent height, and growth in height of adolescent boys and girls. *American Journal of Human Biology*, 13:15-22.
- 78 Kramer MS. 1987. Determinants of low birth weight. Methodological assessment and meta-analysis. *Bulletin WHO*, 65:663-737.
- 79 Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D. 2001. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149:807ff.
- 80 Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. 2001. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184 (5):946-953.
- 81 Lapillonne A, Peretti N, P.S. H, Claris O, Salle BL. 1997. Aetiology, morphology and body composition of infants born small for gestational age. *Acta paediatrica* (Oslo,Norway: 1992) Supplement, 423:173-176.
- 82 Largo RH. 1993. Catch-up growth during adolescence. *Hormone research*, 39:41-43.
- 83 Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. 1991. Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins in the Human Fetus. Relationships with Growth in Normal Subjects and in Subjects with Intrauterine Growth Retardation. *Pediatric Research*, 29 (3).
- 84 Laven JSE, Imani B, Eijkemans JC, Fauser BCJM. 2002. New Approach to Polycystic Ovary Syndrome and Other Forms of Anovulatory Infertility. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 57 (11).
- 85 Lazar L, Pollak U, Kalter-Leibovici O, Pertzalan A, Phillip M. 2003. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). *European Journal of Endocrinology*, 149:425-432.
- 86 Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P. 2003. International Small for Gestational Age Advisory Board Consensus Development Conference Statement: Management of Short Children Born Small for Gestational Age Pediatrics, 111 (6):1253-1261.
- 87 Leung AKC, Robson LM. 2008. Premature Adrenarche. *Journal of Pediatric Health Care*, 22 (4):230-233.



- 88 Levy-Marchal C, Czernichow P. 2006. Small for Gestational Age and the Metabolic Syndrome: Which Mechanism Is Suggested by Epidemiological and Clinical Studies? *Hormone research*, 65:123-130.
- 89 Lofqvist C, Andersson E, Gelander L, Rosberg S, Hulthen L, Blum WF, Wikland KA. 2005. Reference values for insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) and the ratio of insulin-like growth factor-I to IGFBP-3 throughout childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 90 (3):1420-1427.
- 90 Luo Z-C, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. 1998. Length and Body Mass Index at Birth and Target Height Influences on Patterns of Postnatal Growth in Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics*, 102 (72).
- 91 Main KM, Jensen RB, Asklund C, Hoi-Hansen CE, Skakkebaek NE. 2006. Low Birth Weight and Male Reproductive Function. *Hormone research*, 65:116-122.
- 92 Maliqueo M, Sir-Petermann T, Perez V, Echiburu B, de Guevara AL, Galvez C, Crisosto N, Azziz R. 2009. Adrenal function during childhood and puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (9):3282-3288.
- 93 Marshall WA, Tanner JM. 1969. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of diseases in childhood*, 44 (235):291-303.
- 94 Marshall WA, Tanner JM. 1970. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of diseases in childhood*, 45 (239):13-23.
- 95 Martin DD, Wit JM, Hochberg Z, u.a. 2011. The use of bone age in clinical practice - part 1. *Pediatrics*, 76 (1).
- 96 McCowan L, Harding J, Barker S, Ford C. 1999. Perinatal predictors of growth at six months in small for gestational age babies. *Early Human Development*, 56:205-216.
- 97 Menon PSN. 2006. Growth and its disorders. *Indian Journal of Pediatrics*, 73 (1):65-66.
- 98 Menon R. 2008. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 87 (6):590-600.
- 99 Mericq V. 2006. Prematurity and Insulin Sensitivity. *Hormone research*, 65:131-136.
- 100 Molinari L, Hermanussen M. 2005. The effect of variability in maturational tempo and midparent height on variability in linear body measurements. *Annals of Human Biology*, 32 (5):679-682.
- 101 Molinari L, Largo RH, Prader A. 1984. Target height and secular trend in the Swiss population. In: Borms J, Hauspie R, Sand A, Susanne C, Hebbelinck M, Hrsg. *Human Growth and development*. New York: Plenum Press.
- 102 Nader S. 2007. Adrenarche and polycystic ovary syndrome: a tale of two hypotheses. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 20 (6):353-360.

- 103 Ong KK. 2006. Size at Birth, Postnatal Growth and Risk of Obesity. *Hormone research*, 65:65-69.
- 104 Ounsted M, Moar VA, Scott A. 1986. Proportionality of small-for-gestational-age babies at birth: perinatal associations and postnatal sequelae. *Early Human Development*, 14:77-88.
- 105 Prader A, Zachmann M, Bucher H. 1980. Constitutional delay of growth and puberty: auxological and endocrine characteristics. In: Cacciari E, Prader A, Hrsg. *Pathophysiology of puberty*. London-New York-Toronto: Academic Press, 123-135.
- 106 Proos LA. 1993. Anthropometry in adolescence - secular trends, adoption, ethnic and environmental differences. *Hormone research*, (3):18-24.
- 107 Ranke MB. 1997. Pubertätsentwicklung. In: Stolecke H, Hrsg. *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. Springer Verlag, 1-18.
- 108 Ranke MB. 2003. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. 3. Aufl. Basel: Karger.
- 109 Reinken L, Stolley H, Droese W, van Oost G. 1980. Longitudinale Körperentwicklung gesunder Kinder II. Größe, Gewicht, Hautfettfalten von Kindern im Alter von 1,5 bis 16 Jahren. *Klinische Pädiatrie*, 192:25-33.
- 110 Remer T, Shi L, Buyken AE, Maser-Gluth C, Hartmann MF, Wudy SA. 2010. Prepubertal adrenarchal androgens and animal protein intake independently and differentially influence pubertal timing. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95 (6).
- 111 Richmond EJ, Rogol AD. 2007. Male pubertal development and the role of androgen therapy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3:338-344.
- 112 Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. 2000. Definition and Measurement of Follicle Stimulating Hormone. *Endocrine Reviews*, 21 (1):5-22.
- 113 Rosenbloom AL. 2009. Idiopathic Short Stature: Conundrums of Definition and Treatment. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2009.
- 114 Rosso P, Winick M. 1974. Intrauterine growth retardation: a new systemic approach based on the clinical and biochemical characteristics of this condition. *Journal of Perinatale Medizin*, 2:147-160.
- 115 Rundle AT, Sylvester PE. 1962. Measurement of testicular volume. Its application to assessment of maturation, and its use in diagnosis of hypogonadism. *Archives of diseases in childhood*, 37:514-517.
- 116 Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Tassoni P, Bovicelli L, Reggiani A. 1985. Pelvic ultrasonographie in premenarcheal girls: relation to puberty and sex hormone concentrations. *Arch Dis Child*, 60:120-125.
- 117 Schleussner E. 2009. Intrauterine Programmierung reproduktiver Funktionen - ein tragfähiges Konzept? *Gynäkologisch- geburtshilfliche Rundschau*, 49:2-7.

- 118 Setia S, Sridhar MG. 2009. GH/IGF-I Axis in Intrauterine Growth Retardation: Consequences of Fetal Programming. *Horm metab res*, 41:791-798.
- 119 Shalet SM. 2009. Normal testicular function and spermatogenesis. *Pediatric blood & cancer*, 53 (2):285-288.
- 120 Sheehan MT. 2004. Polycystic Ovarian Syndrome: Diagnosis and Management. *Clinical Medicine and Research*, 2 (1):13-27.
- 121 Sheehy A, Gasser T, Largo RH, Molinari L. 2002. Short-term and long-term variability of standard deviation scores for size in children. *Annals of Human Biology*, 29 (2):202-218.
- 122 Sheehy A, Gasser T, Molinari L, Largo RH. 2000. Contribution of growth phases to adult size. *Annals of Human Biology*, 27 (3):281-298.
- 123 Speer CP, Gahr M. 2001. *Pädiatrie*. Erste Aufl. Berlin: Springer Verlag.
- 124 Stauber M, Weigerstahl T. 2005. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Zweite Aufl.: Thieme Verlag.
- 125 Stolecke H. 1997. *Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters*. Dritte Aufl.: Springer Verlag.
- 126 Strauss RS, Dietz WH. 1998. Growth and development of term children born with low birth weight: Effects of genetics and environmental factors. *The Journal of Pediatrics*, 133 (1):67-72.
- 127 Strauss S, Dietz H. 1997. Effects of intrauterine growth retardation in premature infants on early childhood growth. *The Journal of Pediatrics*, 130 (1):95-102.
- 128 Stutte S, Woelfle J, Born M, Bartmann P, Gohlke BC. 2009. Bone maturation in extremely low birth weight infants in relation to birth weight and endocrine parameters. *European Journal of Pediatrics*, 168 (12):1497-1503.
- 129 Tanner JM, Davies PS. 1985. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *The Journal of Pediatrics*, 107 (3):317-329.
- 130 Tanner JM, Goldstein H, Whitehouse RH. 1970. Standards of children's heights at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*, 45:755-762.
- 131 Tanner JM. 1962. *Growth at Adolescence*. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd.
- 132 Traggiai C, Stanhope R. 2003. Disorders of pubertal development. *Best Practice & Research - Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17 (1):41-56.
- 133 Vaag A, Jensen CB, Poulsen P, Brons C, Pilgaard K, Grunnet L, Vielwerth S, Alibegovic A. 2006. Metabolic Aspect of Insulin Resistance in Individuals Born Small for Gestational Age. *Hormone research*, 65:137-143.

- 134 van Weissenbruch MM, Delemarre-van de Waal HA. 2006. Early Influence on the Tempo of Puberty. *Hormone research*, 65:105-111.
- 135 Veening MA, Van Weissenbruch MM, Roord JJ, Delemarre-van de Waal HA. 2004. Pubertal Development in Children Born Small for Gestational Age. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 17 (11):1497-1505.
- 136 Verkauskiene R, Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow P, Levy-Marchal C. 2005. Smallness for Gestational Age Is Associated with Persistent Change in Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) and the Ratio of IGF-I/IGF-Binding Protein-3 in Adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (10):5672-5676.
- 137 Vizmanos B, Marti-Henneberg C, Cliville R, Moreno A, Fernandez-Ballart J. 2001. Age of Pubertal Onset Affects the Intensity and duration of Pubertal Growth Peak But Not Final Height. *American Journal of Human Biology*, 13:409-416.
- 138 Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Kartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider KTM. 2006. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. 12.Mitteilung: Vorstellung engmaschiger Perzentilenwerte (-kurven) für die Körpermaße Neugeborener. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 66:956-970.
- 139 Wales JKH, Rogol AD, Wit JM. 1996. *Color Atlas of Pediatric Endocrinology and Growth*. Erste Aufl.: Times Mirror International Publishers Limited.
- 140 Walker D-M, Marlow N. 2007. The long term prognosis in intrauterine growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.
- 141 Warner JA, Jones CA, Williams TJ, Warner JO. 1998. Maternal programming in asthma and allergy. *Clinical and experimental allergy*, 28 (5):35-38.
- 142 Weimann E, Kiess W. 1995. *Wachstumsfaktoren - Grundlagen und klinische Anwendung*. Zweite Aufl. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- 143 Wilkins L. 1950. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. 3rd Aufl. Springfield, IL: C.C. Thomas.
- 144 Woelfle J. 2008. Postnatale Konsequenzen fetaler Entwicklung: Einfluss der Geburtsmaße auf spätere Pubertätsentwicklung und potentielle Interaktion mit einer Wachstumshormontherapie. *Klinische Pädiatrie*, 220:10-15.
- 145 Wolf AS, Esser Mittag J. 2002. *Kinder- und Jugendgynäkologie. Atlas und Leitfaden für die Praxis*. 2. Aufl.: Schattauer.
- 146 Wollmann HA, Ranke MB. 2002. *Perinatale Endokrinologie - Normale Entwicklung und Störungen der hormonellen Regulation vor und nach der Geburt*. Edition J & J im Palatium Verlag.
- 147 Wollmann HA. 1998. Intrauterine Growth Restriction: Definition and Etiology. *Hormone research*, 49:1-6.
- 148 Wudy SA, Hagemann S, Dempfle A. 2005. Children with idiopathic short stature are poor eaters and have decreased body mass index. *Pediatrics*, 116 (1):52-57.

- 149 Xita N, Tsatsoulis A. 2006. Review: Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess from Experimental, Clinical and Genetic Association Studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91 (5):1660-1666.
- 150 Zachmann M, Prader A, Kind HP, Häfliger H, Budliger H. 1974. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helvetica paediatrica acta*, 29 (1):61-72.
- 151 Zisk JL, Genen LH, Kirkby S, Webb D, Greenspan J, Dysart K. 2010. Do Premature Female Infants Really Do Better Than Their Male Counterparts? *American Journal of Perinatology*.

## 8. Anhang

### Lebenslauf

<b>Name</b>	Dörte Glaubitz	
<b>Geburtsdatum</b>	02.04.1985 (Bergen/ Rügen)	
<b>Wohnanschrift</b>	Am Planetarium 32, 07743 Jena	
<b>Schulbildung</b>	1991-1995	Grundschule, Dessau
	1995-2001	Europagymnasium, Dessau
	2001-2002	Archbold Highschool, Ohio, USA
	2002-2004	Philanthropinum, Dessau
	2004	Abschluss: Abitur
<b>Hochschulbildung</b>	2004	Beginn des Medizinstudiums an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena
	2006	Abschluss des Grundstudiums (Physikum)
	2010-2011	Praktisches Jahr: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Tertial: Chirurgie, Spitalzentrum Oberwallis, Visp, Schweiz</li><li>2. Tertial: Innere Medizin, Klinikum Burgenlandkreis, Naumburg</li><li>3. Tertial: Pädiatrie, Kinderklinik der Universitätsklinikums, Jena</li></ol>
	2011	Abschluss des Hauptstudiums
<b>Dienststelle</b>	seit 09/ 2011	Ärztin in Weiterbildung für Innere Medizin

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: OÄ Dr. med. C. Vilser

Dr. M. Walther

C. Anders,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 30.06.2012

Dörte Glaubitz

## **Danksagung**

Am Ende dieser Arbeit mit ihren Höhen und Tiefen verspüre ich neben dem Gefühl der Erleichterung vor allem eine große Dankbarkeit gegenüber den Menschen, die mich die ganze Zeit begleitet und getragen haben. Ohne ihren Zuspruch und oft praktische Hilfe wäre die Fertigstellung nicht möglich gewesen.

Zunächst danke ich Fr. OÄ Dr. med. Vilser für all die ermutigenden Worte sowie ihre Hilfsbereitschaft an zahlreichen Feierabenden beim Korrekturlesen sowie Prof. Dr. med. Beck für die freundliche Übernahme der Betreuung meiner Dissertation. Großer Dank gebührt auch den Schwestern der endokrinologischen Sprechstunde der Kinderklinik Jena für die umfangreiche Zuarbeit bei der Datensammlung.

Weiterhin danke ich Dr. Walther vom Institut für Medizinische Statistik sowie Christoph Anders für die geduldige Beratung in für Mediziner verständlicher Sprache und die vielfältige Hilfestellung in allen statistischen Notlagen.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie danken für ihren bedingungslosen Glauben an das Gelingen dieser Arbeit und die sowohl emotionale als auch tatkräftige Unterstützung in jeder Phase des Prozesses. Ebenfalls danke ich Patricia Bimböse für ihre einzigartige Freundschaft, ihre grenzenlose Geduld und praktische Hilfe. Unsere oftmals langen Gespräche haben ein Scheitern des Projektes mehr als einmal verhindern können! Ich danke auch meinem Freund von Herzen für die liebevolle Motivation und das Korrekturlesen auf den letzten Metern vor dem Ziel.